03/854484

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE N° 03-854484

54. TÍTULO "DERIVADOS DE N-(ARILSULFONIL) BETA AMINOÁCIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOMETIL SUSTITUIDO, EL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/18 ; A61K 31/40, 31/4184

71. SOLICITANTE SANOFI-SYNTHELABO

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

BOGOTÁ,D.C. 25 SET. 2003

202037

05

P1/1

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 085484 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03085484 00000000 Folios: 535
Fecha (AMD): 2003-09-25 16:59:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE 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** Dirección: 174 avenue de France, F-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 ☐ 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: FERRARI, Bernard; GOUGAT, Jean; MUNEAUX, Yvette; PERREAUT, Pierre y SARRAN, Lionel. Dirección: 251, Chemin des Perayrols, F-34270 Les Matelles; 8, lotissement Le Rio, F-34790 Grabels; 266, Chemin des Perayrols, F-34270 Les Matelles; 110, allée des Peupliers, F-34980 Saint Clément de Rivière y 7, Impasse du Roitelet, F-34130 Mauguio. Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA	

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FR02/01059 Fecha: 27-03-2002
Publicación Internacional No. WO 02/076964 A1 Fecha: 03-10-2002

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE N-(ARILSULFONIL) BETA-AMINOÁCIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOMETIL SUSTITUIDO, EL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 295/18 (A61K 31/40, 31/4184)

⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	FR	28-03-2001	01/04315

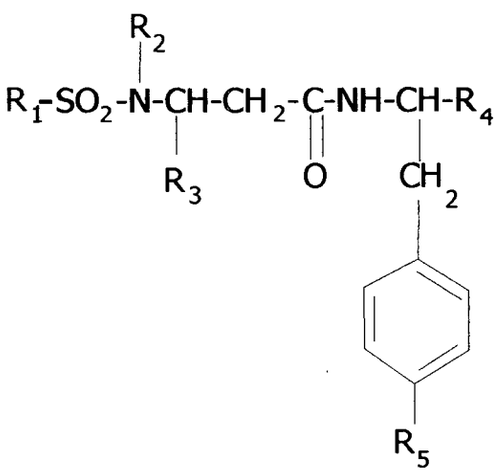
⑨ Comprobante de Pago No. 03-63,018 **Fecha:** Septiembre 4, 2003

ANEXOS

(10)

- [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.
- [x] 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)
- [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: Capitulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Anexos Reporte de Búsqueda Internacional, Capítulo Reivindicatorio Modificado como resultado del Reporte de Búsqueda Internacional Art. 19 del PCT con su traducción, Publicación con su traducción, Capitulo Reivindicatorio Modificado como resultado del Examen Preliminar Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. / T.P 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03085484 00000000 Folios: 535
Fecha (AMD): 2003-09-25 16:59:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 63,018
FECHA : SEPTIEMBRE 4 DE 2003

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13458905	04/09/2003	4,082,000.00

***** 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	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

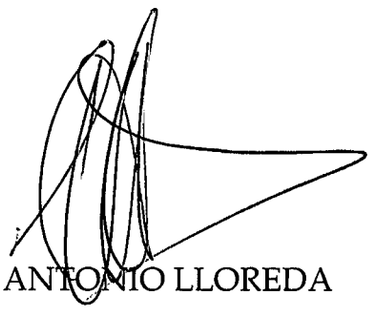
SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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** 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

TRADUCCION OFICIAL No 705

TRADUCCION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLOREDA Y/O JOSE LLOREDA CAMACHO por ***SANOFI-SYNTHELABO.***

PODER

Dado y firmado el 14 de Agosto, 2001

Firmado: **Christophe LELIEUR** – Abogado de Marcas

EL NOTARIO DEBE FIRMAR AL RESPALDO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Visto para certificación de la firma del Sr. Christophe LELIEUR, que aparece en documento adjunto

Firmado: (firma ilegible)

Sello en altorrelieve del Notario de París Alain Koenig

KATIA SATAMANCA DE ARBELO
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 5263

SANOFI-SYNTHELABO

Sociedad Anónima con un capital de 1 462 286 436 Euros
Sede social: 174, avenue de France 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

SUBDELEGACION DE PODERES

El Director Jurídico, debidamente facultado para tal efecto por medio del presente por delegación de poderes; a 19 de Mayo de 1999 del Señor Jean-Francois DEHECQ, Presidente de la Junta Directiva de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO,

Subdelega a Christophe LELIEUR, Jurista del Departamento de "Marcas", empleado del SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, sociedad anónima con un capital de 26 216 576 Euros; con sede social en 174, avenue de France 75013 PARIS – Francia – habiendo precisado que la sociedad SANOFI-SYNTHELABO GROUPE es propiedad 100% de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, a fin de que haga uso de ellos en nombre y por cuenta de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, los poderes de:

- Requerir del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial o de toda oficina extranjera nacional o supranacional, el depósito y el registro de toda marca, todo modelo, diseño, sigla, logotipo, y de llevar a cabo todas las formalidades necesarias a efecto de obtener su registro;

- Firmar todo documento necesario para el depósito, para la conservación y para todo procedimiento relativo a las marcas y modelos, incluyendo especialmente el procedimiento de oposición, y efectuar todas las formalidades necesarias a efecto de asegurar el mantenimiento en vigencia, la protección, la defensa o el retiro de dichas marcas y modelos.

Y, en consecuencia, presentar todas las solicitudes, firmar y aprobar todas los documentos, pagar todos los impuestos, retirar todos los títulos, sustituir los poderes total o parcialmente, y hacer en general todo los que sea útil para la ejecución de la presente delegación.

COMO NOTARIO DEL ILTRE. COLEGIO DE MADRID CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. **República Francesa**

El presente acto público

2. ha sido firmado por el Sr. KOENIG

3. actuando en su condición de NOTARIO

4. lleva el sello del SU OFICINA

CERTIFICADO

5. En París, el 23 de Agosto, 2001

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

8. Bajo el No. **55792** /01

9. Sello de la Corte de Apelación de París.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2003

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Firma

Firmado: (firma ilegible)

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCIA 0100099601 /MINITEL

EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO

EXTRACTO K^{BIS}

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO

EN LA FECHA: MAYO 18 1994

NUMERO DE REGISTRO DE COMERCIO:

R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)

EXTRACTO DE: Julio 19, 2001

INFORMACIONES RELATIVAS A LA ENTIDAD CORPORATIVA

RAZON SOCIAL

SANOFI-SYNTHELABO

FORMA JURIDICA: SOCIEDAD ANONIMA

CON UN CAPITAL DE: 1,462,883,492 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE PRINCIPAL

1 74 AVENUE DE FRANCE

75013 PARIS, FRANCIA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2003

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

KATIA SALAMANCA
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3208

DURACION DE LA SOCIEDAD: HASTA MAYO 18, 2093

FECHA DE CIERRE DE CUENTAS EL 31 DE DICIEMBRE

CONSTITUCION:

PRESENTACION DEL ACTA: MAYO 17 1994, No. 011745, ANTE EL REGRISTRADOR DEL TRIBUNAL COMERCIAL DE NANTERRE

PUBLICACION LEGAL: MAYO 12, 1994, *LA GAZETTE DU PALAIS*

TRANSFERIDO DE NANTERRE

PRESENTACION DEL ACTA EN LA SECRETARIA DE PARIS EL 11 DE ENERO 1999 NUMERO 000450

PUBLICACON LEGAL DE LA NUEVA SEDE: DICIEMBRE 24, 1998 *LE PUBLICATERUR LEGAL.*

ADMINISTRACION

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA

SR. DEHECQ, JEAN-FRANCOIS

FECHA NACIMIENTO:	ENERO 1, 1940
LUGAR DE NACIMIENTO:	44000 NANTES
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCION:	28, RUE ADRIEN-MOISANT
	78400 CHATOU, FRANCIA

DIRECTOR

DIRECCION:	L'OREAL
	14, RUE ROYALE

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2003

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

KATIA SALAMANCA DE
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

75008 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No:

R.C.S B632012100

REPRESENTADO POR:	SR. SOMNOTET, MICHEL PIERRE RAOUL
FECHA NACIMIENTO:	FEBRERO 6, 1940
LUGAR NACIMIENTO:	37110 CHÂTEAU RENAULT
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	52 AVENUE BOSQUET
	75007 PARIS, FRANCIA

FUNCIONARIO EJECUTIVO JEFE & DIRECTOR

SR. GUÉRIN, HERVÉ BERNARD LUCIEN

FECHA NACIMIENTO:	JULIO 4, 1941
LUGAR NACIMIENTO:	RABAT
PAIS:	MARRUECOS
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	17, AVENUE DE MADRID
	92200 NEULLY-SUR-SEINE, FRANCIA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

DIRECTOR:	SR. BARBIER DE LA SERRE, RENE PAUL
FECHA NACIMIENTO:	JULIO 3, 1940
LUGAR NACIMIENTO:	22770 LANCIEUX
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	26, RUE BARBET-DE-JOUY

KATIA SALAMANCA
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3765

75007 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR:	SR. CASTRES SAINT-MARTIN, PIERRE HENRI JOSEPH GUY
FECHA NACIMIENTO:	ABRIL 12, 1936
LUGAR NACIMIENTO:	92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	11, RUE DE PORTO-RICHE 92190 MEUDON, FRANCIA

DIRECTOR:	ELF AQUITAINE S.A.
DIRECCIÓN:	TOUR ELF 2, PLACE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.:
R.C.S. B 552120784

REPRESENTADO POR:	SR. LEON, JEAN-PAUL EMMANUEL
FECHA DE NACIMIENTO:	JULIIO 27, 1937
LUGAR NACIMIENTO:	75016 PARIS 16TH *ARRONDISEMENT*
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	10BIS, AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS, FRANCIA

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

DIRECTOR:	SR. DE GENNES, PIERRE GILLES ROBERT YVES
FECHA DE NACIMIENTO:	OCTUBRE 24, 1932
LUGAR NACIMIENTO:	75016 PARIS 16TH *ARRONDISEMENT*
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	10, RUE VAUQUELIN 75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR:	SR. OWEN JONES, LINDSAY HARWOOD
FECHA DE NACIMIENTO:	MARZO 17, 1946
LUGAR NACIMIENTO:	WALLASEY
PAIS:	REINO UNIDO
NACIONALIDAD:	BRITANICA
DIRECCIÓN:	14, RUE ROYALE 75005 PARIS, FRANCIA

DIRECTOR:	SR. WEYMULLER, STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
FECHA DE NACIMIENTO:	SEPTIEMBRE 5, 1948
LUGAR NACIMIENTO:	68100 MULHOUSE
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	12, RUE PAUL-VALERY 75005 PARIS, FRANCIA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

DIRECTOR:	SR. CASTAIGNE, ROBERT MARIE PAUL
FECHA DE NACIMIENTO:	ABRIL 27, 1946

KATIA SALAMANCA DE ABSEN
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3238

LUGAR NACIMIENTO:	52100 ST DIZIER
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	8, AVENUE CHARLES DE GAULLE
	92100 BOULOGNE BILLANCOURT

DIRECTOR:	SR. DESMAREST THIERRY
FECHA DE NACIMIENTO:	DICIEMBRE 18, 1945
LUGAR NACIMIENTO:	75012 PARIS, 12TH *ARRONDISEMENT*
PAIS:	FRANCIA
NACIONALIDAD:	FRANCESA
DIRECCIÓN:	189 BOULEVARD SAINT GERMAIN
	75007 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL TITULAR

ERNST & YOUNG AUDIT S.A.

DIRECCION: 4 RUE AUBER
75009 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. B344366315

AUDITOR LEGAL TITULAR

BEFEC-PRICE WATERHOUSE

DIRECCIÓN: 11, RUE MARGUERITTE
75017 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. B672006483

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

SR. PERRIN, BRUNO

FECHA NACIMIENTO: DICIEMBREE 3, 1955

LUGAR NACIMIENTO: NUEVA YORK

PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

NACIONALIDAD: FRANCESA

DIRECCION: 100, RUE RAYMOND-LOSSERAND
75014 PARIS, FRANCIA

AUDITOR LEGAL SUPLENTE:

SR. DENIZEAU, JACQUES

FECHA NACIMIENTO: OCTUBRE 23, 1949

LUGAR NACIMIENTO: 49 ANGERS

PAIS: FRANCIA

NACIONALIDAD: FRANCESA

DIRECCION: 11, RUE MARGUERITTE
75017 PARIS, FRANCIA

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, NO SE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS

INFORMACION RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:

ORIGEN DE LA COMPAÑIA: ESTA COMPAÑIA, YA CONSTITUIDA, TRANFIERE SU SEDE PRINCIPAL DE 2, PLACE DE LA COUPOLE, 92400 COURBEVOIE, FRANCIA
A PARTIR DE DICIEMBRE 18, 1998, No. DE REGISTRO CORPORATIVO ANTERIOR 94B02598

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

ORIGEN DEL NEGOCIO: ESTABLECIMIENTO

ACTIVIDAD CORPORATIVA: TOMA DE INTERESES Y DE PARTICIPACIONES EN TODAS LAS EMPRESAS O SOCIEDADES ESPECIALMENTE EN LOS SECTORES DE LA SALUD Y DE LA QUIMICA FINA, DE LA TERAPEUTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICION Y DE LAS BIOINDUSTRIAS.

DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL

174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA

COMIENZO DE LA OPERACION MAYO 11, 1994

MODO DE OPERACION DIRECTA

OBSERVACIONES

FECHA: 11 DE ENERO 1999
OBSERVACION No. 81033
LA COMPAÑÍA NO MANTIENE NINGUNA ACTIVIDAD EN LA ANTIGUA SEDE PRINCIPAL

FECHA: 16 DE JUNIO 1999
OBSERVACION No. 16154

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

KATIA SALAMANCA DE ABREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

15

COMPAÑÍA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

NOMBRE CORPORATIVO: SANOFI

ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANOMINA

SEDE PRINCIPAL: 174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE PARIS No.:
R.C.S. 732 059 332

FECHA: JUNIO 29, 1999

OBSERVACION No. 18854

COMPAÑÍA QUE PARTICIPO EN LA FUSION:

NOMBRE CORPORATIVO: SYNTHELABO

ESTRUCTURA LEGAL: SOCIEDAD ANOMINA

SEDE PRINCIPAL: 22, AVENUE GALILEE
92350 LE PLESSIS-ROBINSON, FRANCIA

REGISTRO CORPORATIVO DE NANTERRE No.
R.C.S. B572 140 945

EXTRACTO EXPEDIDO EN PARIS, FRANCIA EL 05 DE JUNIO 2001, EN 4 PAGINAS.

EL REGISTRADOR,

Firma (en blanco)

DERECHOS DE REGISTRO DEL TRIBUNAL

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

KATIA SALAMANCA
TRADUCTORA OFICIAL
RES. RESOLUCION 3283

(Decreto 86.1098 de Octubre 10, 1986) antes de impuestos: 0.00 FRF

EXTRACTO DE REGISTRO CORPORATIVO

EXTRACTO DE MAYO 31, 2001

0.00% V.A.T.: 0.00 FRF I.E. Total excluidos impuestos: 0.00 FRF

TODA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO, AUN CERTIFICADA COMO AUTENTICA Y PRECISA, NO TIENE VALIDEZ

====== FIN DEL EXTRACTO ======

KATIA SALAMANCA DE ARREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. [illegible]

EL NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2003

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

17

SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCIA 0100099601 / MINITEL

EXTRACTO DEL REGISTRO COPORATIVO

EXTRACTO K^{BIS}

MATRICULA EN EL REGISTRO CORPORATIVO

KATIA SALAMANCA DE ARREU
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINJUSTICIA 3288

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

18

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre 1961)

1. **República Francesa**

El presente acto público

2. ha sido firmado por (nombre ilegible)

3. actuando en su condición de (ilegible)

4. lleva el sello de (ilegible)

CERTIFICADO

5. En París, el 9/10/01

7. Por el Procurador General de la Corte de Apelación

8. Bajo el No. **69147**

9. Sello de la Corte de Apelación de París.

Firma

Firmado: (firma ilegible)

182831

LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESDE EL FOLIO ... AL FOLIO ...

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2001 OCT 23 A 11:31

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2003

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

KATIA SALAMANCA DE ABREU
FIRMA OFICIAL
RES. ... JUSTICIA ...

Los abajo firmados,

SANOFI-SYNTHELABO, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia,

con domicilio en

174 avenue de France, 75013 Paris, France

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo lo. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado el 14 de Agosto de 2001

Vu pour certification matérielle de la signature de M. Christophe LELIEUR apposée ci - contre

The undersigned,

SANOFI-SYNTHELABO, a corporation organized and existing under the laws of France,

of

174 avenue de France, 75013 Paris, France.

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in cast of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf', as complainants as well as defendants, before the competent judges with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CERTIFICO QUE EL FIRMANTE QUE ME TENIDO A LA VISTA

03 FEB 2003

NOTARIO (E)

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAY0, and/or ANGELA MARIA RESTREPO, and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this Tuesday August 14th, 2001

Christophe LELIEUR – Trademark Lawyer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

PABLO JIMENEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

04 FEB 2003

COMO NOTARIO SERVIO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

.....

1. — République Française
   Le présent acte public
2. — a été signé par ..M. KOENIG.....
3. — agissant en qualité de .....Notaire.....
4. — est revêtu du sceau de ...du Notariat.....

ATTESTE

5. — à Paris ..... le 23 AOUT 2001
7. — Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
8. — Sous No .....5 5 754/01.....
9. — Le ..... signature

COUR D'APPEL DE PARIS
PARQUET GÉNÉRAL

SANOFI-SYNTHELABO

Société Anonyme au capital de 1 462 286 436 €
Siège social : 174, avenue de France 75013 PARIS
395 030 844 R.C.S. PARIS

SUBDELEGATION DE POUVOIRS

Directeur Juridique, dûment habilité à l'effet des présentes par délégation de pouvoirs en date du 19 mai 1999 de Monsieur Jean-François DEHECQ, Président du conseil d'administration de la société SANOFI-SYNTHELABO,

subdélègue à Christophe LELIEUR, Juriste au Département « Marques », salarié de la SANOFI-SYNTHELABO GROUPE, société anonyme au capital de 26 216 576 Euros, ayant son siège social 174, avenue de France 75013 PARIS – France – étant précisé que la société SANOFI-SYNTHELABO GROUPE est détenue à 100 % par la société SANOFI-SYNTHELABO, afin qu'il en fasse usage au nom et pour le compte de la société SANOFI-SYNTHELABO, les pouvoirs de :

- requérir de l'Institut National de la Propriété Industrielle, ou de tout office ou bureau étranger national ou supranational, le dépôt et l'enregistrement de toute marque, tout modèle, dessin, sigle, logotype, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'obtenir leur enregistrement ;

- signer tout document nécessaire au dépôt, à la conservation et à toute procédure relative aux marques et modèles, y compris notamment la procédure d'opposition, et effectuer toutes les formalités nécessaires à l'effet d'assurer le maintien en vigueur, la protection, la défense ou le retrait desdits marques et modèles.

Et, en conséquence, présenter toutes requêtes, signer et approuver toutes pièces, verser toutes taxes, retirer tous titres, substituer tout ou partie des présents pouvoirs, faire généralement tout ce qui est utile pour l'exécution de la présente délégation.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 FEB 2003

PABLO MUÑOZ BARAJAS
NOTARIO (E)

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0100157943/ MINITEL

E X T R A I T K B I S

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE :
R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 09 SEPTEMBRE 2001

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.462.883.492 EUR

ADRESSE DU SIEGE
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION
DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU TRIBUNAL DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR SOMNOLET MICHEL PIERRE RAOUL NE(E) LE 06 02 1940 A CHATEAU RENAULT 37110 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT
52 AV BOSQUET 75007 PARIS



Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

IMPRIMERIE NATIONALE SÉCURITÉ

22

E X T R A I T K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROC
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT 92100 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016 ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10 BIS AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016 ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS ROYAUME-UNI
NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
2 PCE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTAIGNE ROBERT MARIE PAUL
NE(E) LE 27 AVRIL 1946 COMMUNE DE NAISSANCE ST DIZIER 52100 PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
2 PCE DE LA COUPOLE 92400 COURBECOIE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DESMAREST THIERRY
NE(E) LE 18 DECEMBRE 1945 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75012 ARRONDISSEMENT 12 PAYS FRANCE

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

IMPRIMERIE NATIONALE SÉCURITÉ

E X T R A I T K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

NATIONALITE FRANCAISE
2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST & YOUNG AUDIT
4 R AUBER 75009 PARIS
NO RCS PARIS B344366315

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR COLL PIERRE
NE(E) LE 15 DECEMBRE 1954 COMMUNE DE NAISSANCE OUAGADOUGOU PAYS
BURKINA FASO
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE
SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N› RCS 94B02598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033
LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154
SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

RIE NATIONALE SECURITE

R.C.S. PARIS B 395 030 844 1387 24
1999B00375 REFERENCE 0100157943

E X T R A I T K B I S

EXTRAIT AU 09 SEPTEMBRE 2001

FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

DATE : 29 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854
SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945

DATE : 27 JUIN 2001
NUMERO DE L'OBSERVATION : 15912
SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION LABORATOIRES SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 NANTERRE RCS B 397 855 750

EXTRAIT DELIVRE A PARIS LE 11 SEPTEMBRE 2001 SUR 04 PAGES.

LE GREFFIER ,

DROITS DE ~~GREFFE (DECRET 86.1098~~ DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 0,00 F
T.V.A. 0,00 % : 0,00 F -SOIT TTC 0,00 F

TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR
========== FIN DE L'EXTRAIT ==========

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
04 FEB 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

PAGE

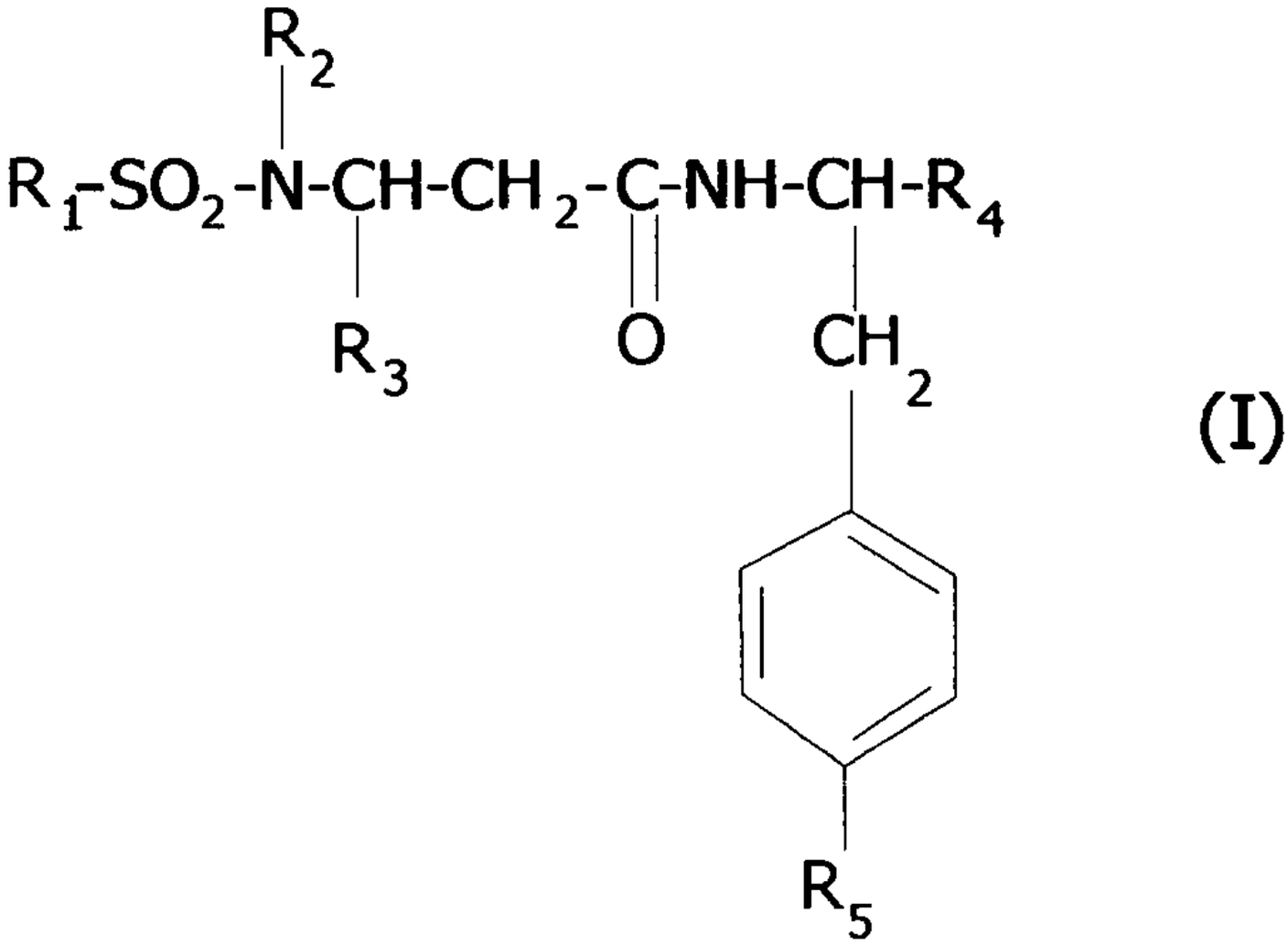
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 19..)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par
3. - agissant en qualité de
4. - est revêtu du sceau de
ATTESTE
5. - à Paris le
6. - Le Procureur Général près la Cour d'Appel
7.
8.
9. Signature

COUR D'APPEL DE PARIS
PROCUREUR GÉNÉRAL

Le mot "ORIGINAL" ci-dessus signifie que vous êtes en présence d'un original émanant du greffe

IMPRIMERIE NATIONALE SÉCURITÉ

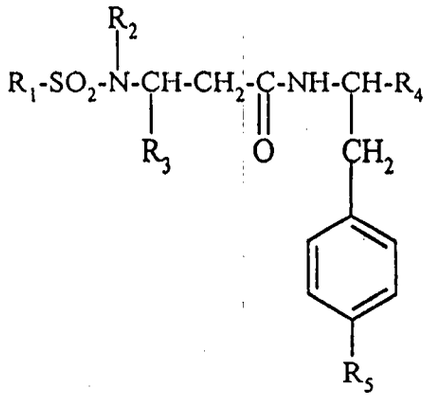


(I)

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



(I)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, isoquinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; dichos radicales heterocíclicos están no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, 1,3-tiazol-2-ilo, furilo, tienilo, dicho radical heterocíclico está no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno o por un grupo alquilo(C_1-C_4);
- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridilo, indanilo, y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo -$CONR_8R_9$; un grupo -$CSNR_8R_9$; un grupo -COR_{13} ; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por uno o varios grupos metilo o átomos de halógeno;

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ó $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); fenilo; trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo (C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepin-1-ilo, piperidinilo no substituido o substituido por uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4) o alcoxi(C_1-C_4) o trifluorometilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo, piperazinilo no substituido o substituido por uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4);
- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede

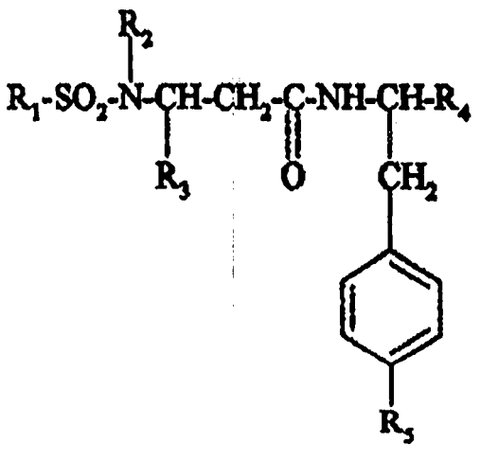
además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$, entonces, dichos grupos son idénticos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno (C_2-C_4); ω-halogenoalquileno(C_2-C_4),
- o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo (C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;

- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

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



(Ibis)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-

c]piridin-2-ilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; dichos radicales heterocíclicos son no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no substituido o substituido en -2 por dos átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;
- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo; piridilo; indanilo; y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, bencimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por un metilo;
- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$;

- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo;
- R_{10} representa un átomo halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5

representa un grupo-$CH_2NR_{11}R_{12}$, dichos grupos son por lo tanto idénticos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno(C_2-C_4); ω-halógenoalquileno(C_2-C_4);
- o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo(C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_1

representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofen-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo.

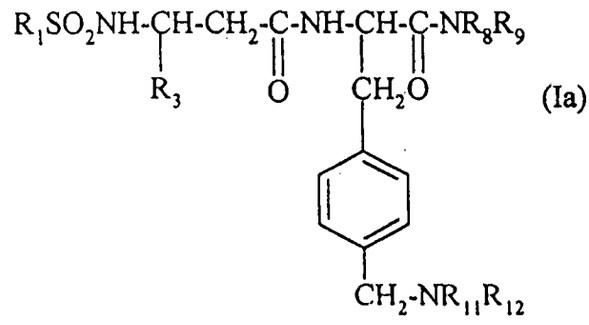
4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_2 representa hidrógeno y preferentemente R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno.

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_4 representa un grupo -$CONR_8R_9$ y preferentemente -NR_8R_9 representa un radical dialquilamino(C_1-C_4), muy particularmente un radical N-metilisopropilo; pirrolidinilo o piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_5 representa un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$ en el cual -$NR_{11}R_{12}$ representa un radical etilisobutilamino, etilisopropilamino, etiltertbutilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un

radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 de fórmula:



(Ia)

en la cual:

- R_1 representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofen-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo;
- R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno;
- R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical dialquilamino(C_1-C_4), pirrolidinilo ou piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno;
- R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical

etilisobutilamino, etilisopropilamino, etiltertbutilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 elegido entre:

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(4-((ciclopentil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((terc-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

42

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil) metil) fenil)-2-((3-(((5-metoxi-3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) N-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) bencil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenil-N-(1-piperidinilcarbonil) propanamida;

- (R,R) 2-((3-(4-clorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N,N-dietilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(3-fluorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzofuran-2-il)sulfonil) amino)propanoil)amino)-3-(4-

((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

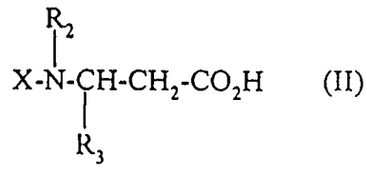
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(3-((*terc*-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 3-(4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilmetil)fenil)-2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxinaftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

así como sus sales y/o solvatos y/o hidratos.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), de sus sales y/o solvatos o hidratos, **caracterizado** porque:

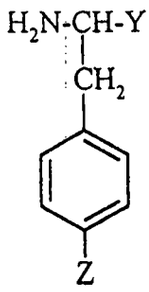
se hace reaccionar un ácido o un derivado funcional de ese ácido de fórmula:



(II)

en la cual R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, X representa ó bien hidrógeno, ó bien un grupo R_1-SO_2- en el cual R_1 es tal como se ha definido para un compuesto

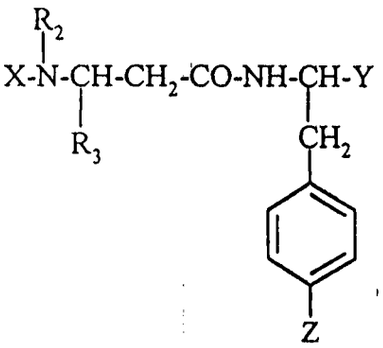
de fórmula (I) en la reivindicación 1, ó bien un grupo N-protector, con un compuesto de fórmula:



(III)

en la cual Y representa ó bien R_4 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un alcoxicarbonilo(C_1-C_4) , y Z representa ó bien R_5 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un grupo -CN, a condición que cuando Y representa R_4 que representa un fenilo substituido por un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, Z represente R_5 que representa un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, R_{11} y R_{12} sean tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I); y,

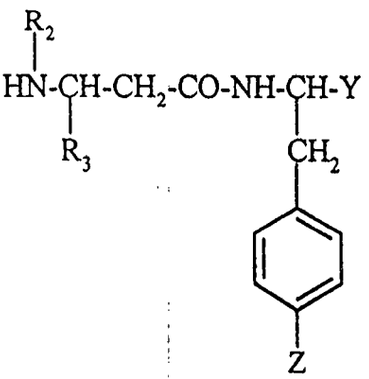
- cuando X = R_1SO_2-, Y = R_4 y Z = R_5, se obtiene el compuesto de fórmula (I) esperado;
- o cuando X ≠ R_1SO_2 y/o Y ≠ R_4 y/o Z ≠ R_5, es decir cuando al menos uno de los grupos X, Y, Z representa respectivamente X = H o grupo N-protector, Y = alcoxicarbonilo(C_1-C_4), Z = -CN, se somete el compuesto así obtenido de fórmula:



(IV)

a una o varias de las etapas siguientes:

- cuando X representa un grupo N-protector, se elimina ese grupo y se hace reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula:



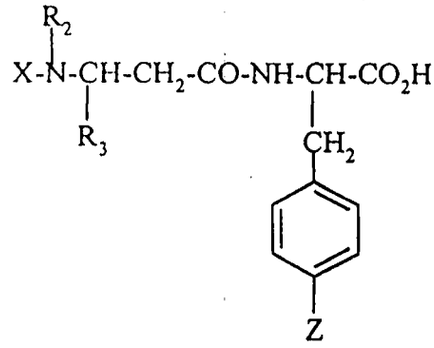
(V)

con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:

$$R_1SO_2\text{-Hal} \qquad \text{(VI)}$$

en la cual Hal representa un halógeno;

- cuando Y representa un alcoxicarbonilo(C_1-C_4), se hidroliza y se hace reaccionar el ácido así obtenido o un derivado funcional de este ácido de fórmula:



(VII)

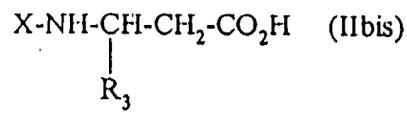
con un compuesto de fórmula:

$$HNR_8R_9 \qquad \text{(VIII)} \ ;$$

en la cual R_8 y R_9 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

- cuando Z representa un grupo -CN, se transforma ese grupo en R_5.

10. Compuesto de fórmula:



(IIbis)

en la cual:

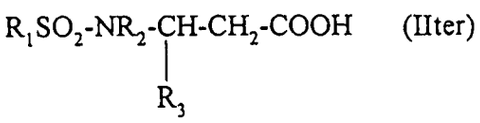
- X representa hidrógeno o un grupo N-protector;

  R_3 representa un radical heterocíclico elegido entre: (2,2-difluoro)benzo[1,3] dioxol-5-il, 3-isopropilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 1-benzofuran-

6-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-3-metil-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo ;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros.

11. Compuestos de fórmula:



$$R_1SO_2\text{-}NR_2\text{-}\underset{\displaystyle R_3}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH_2\text{-}COOH \qquad \text{(IIter)}$$

en la cual :

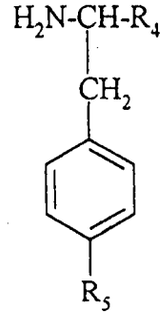
- R_1 representa un fenilvinilo; un heterociclo elegido entre quinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; dichos heterociclos están no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;
- R_2 representa hidrógeno o un alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un fenilo no substituido o substituido une o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no substituido o substituido en -2 por dos átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo ; 2,1,3-

benzoxadiazol-5-ilo; benzotiofen-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; 1-benzofuran-6-ilo; 1-benzofuran-4-ilo; 1-benzofuran-3-metil-5-ilo; 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;

- o bien R_2 representa un fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un benzo[1,3]dioxol-5-ilo; un piridilo; un indanilo; y R_3 representa hidrógeno;
- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); fenilo; trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros.

12. Los compuestos de fórmula:



(III')

en la cual:

- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo $CSNR_8R_9$; un grupo COR_{13} ; un fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10} ; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por un metilo;
- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ o $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilspiro-4-piperidin-1-ilo;

- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$, entonces dichos grupos son idénticos;
- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno(C_2-C_4); ω-halogenoalquileno(C_2-C_4);

  o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilspiropiperidinilo(C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0] hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-

C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno;

- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo ;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o de enantiómeros puros.

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales y/o solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

14. Medicamento **caracterizado** porque está constituido por un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

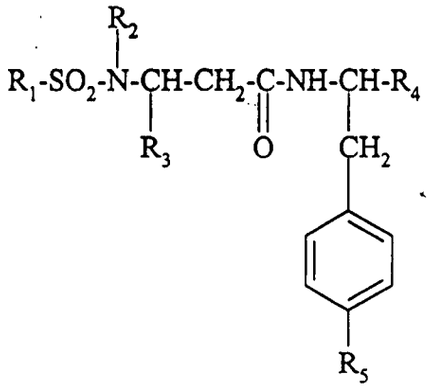
15. Utilización de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 o de una de sus sales y/o hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar cualquier patología bradikinina-dependiente.

16. Utilización de acuerdo con la reivindicación 15, para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías de la inflamación, las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

S2

CLAIMS

1. Compound of formula:



(I)

in which:

- R_1 represents a phenylvinyl group; a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different; a naphthyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different; a tetrahydronaphthyl group; a naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl group; a heterocyclic radical chosen from quinolyl, isoquinolyl, 1-benzofur-2-yl, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 1-benzothiophen-2-yl, 1*H*-pyrazol-4-yl, thien-2-yl, 5-isoxazolthien-2-yl, benzothien-2-yl, thieno[3,2-c]pyrid-2-yl; the said heterocyclic radicals being unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different;
- R_2 represents hydrogen or a $(C_1$-$C_4)$alkyl group and R_3 represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_7, which may be identical or different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-5-yl, 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl, benzothiophen-5-yl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, 1,3-thiazol-2-yl, furyl and thienyl, the said heterocyclic radical being unsubstituted or substituted one or more times with a halogen atom or with a $(C_1$-$C_4)$alkyl group;
- or alternatively R_2 represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl, pyridyl and indanyl, and R_3 represents hydrogen;
- R_4 represents a group $-CONR_8R_9$; a group $-CSNR_8R_9$; a group $-COR_{13}$; a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with

R_{10}; a heterocyclic radical chosen from pyridyl, imidazolyl, furyl, benzimidazolyl, benzothiazol-2-yl and benzo[1,3]dioxol-5-yl, the said radicals being unsubstituted or substituted with one or more methyl groups or halogen atoms;

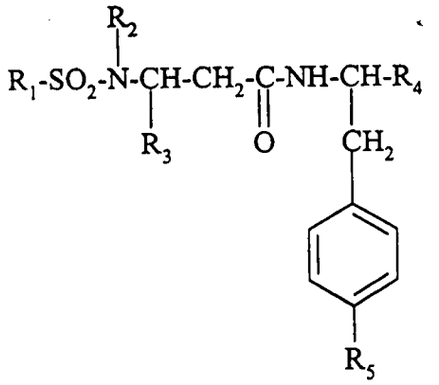
- R_5 represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$ or $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_6 represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a trifluoromethyl group; a (C_1-C_4)alkoxy group; a 2-fluoroethoxy group; a trifluoromethoxy, methylenedioxy or difluoromethylenedioxy group;
- R_7 represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a phenyl group; a trifluoromethyl group; a (C_1-C_4)alkoxy group; a benzyloxy group; a trifluoromethoxy group;
- R_8 and R_9 each independently represent hydrogen; a (C_1-C_4)alkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl group; an ω-(C_1-C_4)dialkylamino(C_2-C_4)alkyl group;
- or alternatively R_8 and R_9, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocyclic radical chosen from pyrrolidinyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, azepin-1-yl, piperidyl which is unsubstituted or substituted with one or more halogen atoms or one or more (C_1-C_4)alkyl or (C_1-C_4)alkoxy or trifluoromethyl groups, 3,4-dihydropiperid-1-yl, cyclohexyl-spiro-4-piperid-1-yl, and piperazinyl which is unsubstituted or substituted with one or more (C_1-C_4)alkyl groups;
- R_{10} represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a hydroxy group; a (C_1-C_6)alkoxy group; R_{10} can also represent a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$ when R_5 represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$, the said groups then being identical;
- R_{11} and R_{12} each independently represent hydrogen; a (C_1-C_6)alkyl group; a (C_2-C_4)alkenyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl group; an ω-hydroxy(C_2-C_4)alkylene group; an ω-methoxy(C_2-C_4)alkylene group; an ω-trifluoromethyl(C_2-C_4)alkylene group; an ω-halo(C_2-C_4)alkylene group,
- or alternatively R_{11} and R_{12}, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a monocyclic, bicyclic or heterocyclic radical chosen from azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperid-1-yl, piperazin-1-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridinium, decahydroquinolyl, decahydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, octahydro-1*H*-isoindolyl, (C_4-C_6)cycloalkyl-spiro-piperidyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl and 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl, which may be unsubstituted or substituted

one or more times with a halogen atom or a (C_1-C_4)alkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, trifluoromethyl, difluoromethylene or phenyl group;

- R_{13} represents a phenyl, thiazol-2-yl or pyridyl group;

and also the salts thereof with mineral or organic acids and/or solvates thereof and/or hydrates thereof.

2. Compound of formula according to Claim 1:



(Ia)

in which:

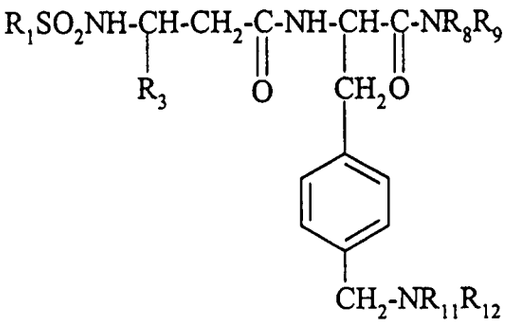
- R_1 represents a phenylvinyl group; a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different; a naphthyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different; a tetrahydronaphthyl group; a heterocyclic radical chosen from quinolyl, 1-benzofur-2-yl, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 1-benzothiophen-2-yl, 1*H*-pyrazol-4-yl, thien-2-yl, 5-isoxazolethien-2-yl, benzothien-2-yl, thieno[3,2-c]pyrid-2-yl; naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl; the said heterocyclic radicals being unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different;
- R_2 represents hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl group and R_3 represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_7, which may be identical or different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl which is unsubstituted or substituted in the -2 position with two fluorine atoms; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yl; 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl; 1,3-thiazol-2-yl; 1-benzofur-2-yl; 1-benzofur-5-yl; furyl; thien-2-yl; thien-3-yl;
- or R_2 represents a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl; pyridyl; indanyl; and R_3 represents hydrogen;
- R_4 represents a group -CONR$_8$R$_9$; a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_{10}; a heterocyclic radical chosen from pyridyl, imidazolyl, furyl, benzimidazolyl, benzothiazol-2-yl and

benzo[1,3]dioxol-5-yl, the said radicals being unsubstituted or substituted with a methyl;

- R_5 represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$;
- R_6 represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a trifluoromethyl group; a (C_1-C_4)alkoxy group; a 2-fluoroethoxy group; a trifluoromethoxy, methylenedioxy or difluoromethylenedioxy group;
- R_7 represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a trifluoromethyl group; a (C_1-C_4)alkoxy group; a benzyloxy group; a trifluoromethoxy group;
- R_8 and R_9 each independently represent hydrogen; a (C_1-C_4)alkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl group; an ω-(C_1-C_4)dialkylamino(C_2-C_4)alkyl group;
- or R_8 and R_9, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocyclic radical chosen from pyrrolidinyl, piperidyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperid-1-yl, 2-methylpiperid-1-yl, 4,4-dimethylpiperid-1-yl, 4,4-difluoropiperid-1-yl, 4-trifluoromethylpiperid-1-yl, 3,4-dihydropiperid-1-yl, azepin-1-yl and cyclohexyl-spiro-4-piperid-1-yl;
- R_{10} represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a hydroxyl group; a (C_1-C_6)alkoxy group; R_{10} can also represent a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$ when R_5 represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$, the said groups then being identical;
- R_{11} and R_{12} each independently represent hydrogen; a (C_1-C_6)alkyl group; a (C_2-C_4)alkenyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl group; an ω-hydroxy(C_2-C_4)alkylene group; an ω-methoxy(C_2-C_4)alkylene group; an ω-trifluoromethyl(C_2-C_4)alkylene group; an ω-halo(C_2-C_4)alkylene group;
- or R_{11} and R_{12}, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a monocyclic, bicyclic or heterocyclic radical chosen from azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperid-1-yl, piperazin-1-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl, decahydroquinolyl, decahydroisoquinolyl, octahydro-1*H*-isoindolyl, (C_4-C_6)cycloalkyl-spiro-piperidyl and 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, which may be unsubstituted or substituted one or more times with a halogen atom or a (C_1-C_4)alkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, trifluoromethyl, difluoromethylene or phenyl group;

and also the salts thereof with mineral or organic acids and/or solvates thereof or hydrates thereof.

3. Compound of formula (I) according to Claim 1 or Claim 2, in which R_1 represents a 2,4-dichloro-3-methylphenyl, naphthyl, 6-methoxynaphth-2-yl, 3-methylbenzothiophen-2-yl, 3-methyl-5-chlorobenzothiophen-2-yl, 3-methyl-5-methoxybenzothiophen-2-yl, 3-methyl-6-methoxybenzothiophen-2-yl or 3-methyl-1-benzofur-2-yl group.
4. Compound of formula (I) according to Claim 1 or Claim 2, in which R_2 represents hydrogen and R_3 represents a benzo[1,3]dioxol-5-yl or phenyl group which is unsubstituted or substituted with a halogen.
5. Compound of formula (I) according to Claim 1 or Claim 2, in which R_4 represents a group $-CONR_8R_9$ and $-NR_8R_9$ represents a di(C_1-C_4)alkylamino radical, a pyrrolidinyl or piperidyl group which is unsubstituted or substituted one or two times with a methyl or a halogen.
6. Compound of formula (I) according to Claim 1 or Claim 2, in which R_5 represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$ in which $-NR_{11}R_{12}$ represents an ethylisobutylamino, ethylisopropylamino, ethyl-*tert*-butylamino, diisopropylamino, cyclopentylmethylamino or cyclopentylethylamino radical or a piperidyl radical which is unsubstituted or substituted one or more times with a methyl or a halogen.
7. Compound according to Claim 1 or Claim 2 of formula:



(Ia)

in which:

- R_1 represents a 2,4-dichloro-3-methylphenyl, naphthyl, 6-methoxynaphth-2-yl, 3-methylbenzothiophen-2-yl, 3-methyl-5-chlorobenzothiophen-2-yl, 3-methyl-5-methoxybenzothiophen-2-yl, 3-methyl-6-methoxybenzothiophen-2-yl or 3-methyl-1-benzofur-2-yl group;
- R_3 represents a benzo[1,3]dioxol-5-yl or phenyl group which is unsubstituted or substituted with a halogen;

- R_8 and R_9, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a di(C_1-C_4)alkylamino, pyrrolidinyl or piperidyl radical which is unsubstituted or substituted one or two times with a methyl or a halogen;
- R_{11} and R_{12}, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute an ethylisobutylamino, ethylisopropylamino, ethyl-*tert*-butylamino, diisopropylamino, cyclopentylmethylamino or cyclopentylethylamino radical or a piperidyl radical which is unsubstituted or substituted one or more times with a methyl or a halogen;

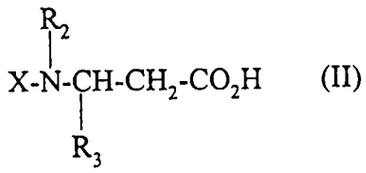
and also the salts thereof with mineral or organic acids and/or solvates thereof or hydrates thereof.

8. Compound according to Claim 1, chosen from:
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((6-methoxy-2-naphthyl)sulphonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidyl)methyl)phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-((2-naphthylsulphonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((cyclopentyl(ethyl)amino)methyl)phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidyl)methyl)phenyl)-2-((3-(((6-methoxy-2-naphthyl)sulphonyl)amino)-3-phenylpropanoyl)amino)-N-isopropyl-N-methyl propanamide;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((6-methoxy-2-naphthyl)sulphonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((*tert*-butyl(ethyl)amino)methyl)phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((3-methyl-1-benzothiophen-2-yl)sulphonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidyl)methyl)phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidyl)methyl)phenyl)-2-((3-(((5-methoxy-3-methyl-1-benzothiophen-2-yl)sulphonyl)amino)-3-phenylpropanoyl)amino)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
- (R,R) N-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidyl)methyl)benzyl)-3-(((6-methoxy-2-naphthyl)sulphonyl)amino)-3-phenyl-N-(1-piperidylcarbonyl)propanamide;
- (R,R) 2-((3-(4-chlorophenyl)-3-(((6-methoxy-2-naphthyl)sulphonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidyl)methyl)phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidyl)methyl)phenyl)-2-((3-(((6-methoxy-2-naphthyl)sulphonyl)amino)-3-phenylpropanoyl)amino)-N,N-diethylpropanamide;

- (R,R) 2-((3-(3-fluorophenyl)-3-(((6-methoxy-2-naphthyl)sulphonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidyl)methyl)phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((3-methyl-1-benzofur-2-yl)sulphonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimethyl-1-piperidyl)methyl)phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-((2-naphthylsulphonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(3-((*tert*-butyl(ethyl)amino)methyl)phenyl)-N-isopropyl-N-methylpropanamide;
- (R,R) 3-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ylmethyl)phenyl)-2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((6-methoxynaphthyl)sulphonyl)amino)propanoyl)amino)-N-isopropyl-N-methyl propanamide;

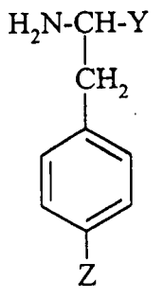
and also the salts and/or solvates and/or hydrates thereof.

9. Process for preparing a compound of formula (I), salts thereof and/or solvates thereof or hydrates thereof, characterized in that:
an acid or a functional derivative of this acid of formula:



(II)

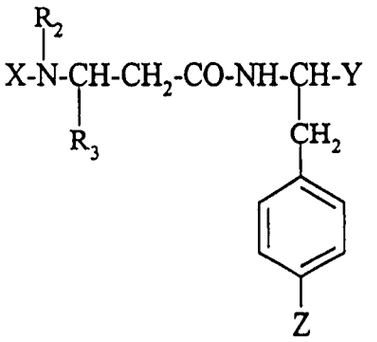
in which R_2 and R_3 are as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, X represents either hydrogen or a group R_1SO_2- in which R_1 is as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, or an N-protecting group, is reacted with a compound of formula:



(III)

in which Y represents either R_4 as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, or a (C_1-C_4)alkoxycarbonyl, and Z represents either R_5 as defined for a compound of formula (I) in Claim 1, or a –CN group, on the condition that, when Y represents R_4 which represents a phenyl substituted with a group $CH_2NR_{11}R_{12}$, Z represents R_5 which represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$, R_{11} and R_{12} being as defined for a compound of formula (I) in Claim 1; and

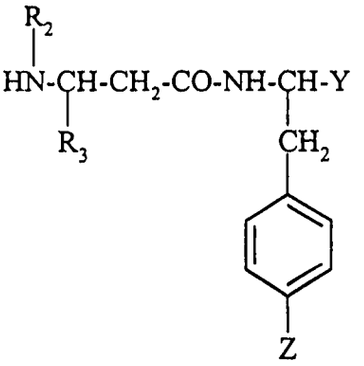
- when X = R_1SO_2-, Y = R_4 and Z = R_5, the expected compound of formula (I) is obtained;
- or when X ≠ R_1SO_2 and/or Y ≠ R_4 and/or Z ≠ R_5, that is to say when at least one of the X, Y and Z groups represents, respectively, X = H or an N-protecting group, Y =(C_1-C_4)alkoxycarbonyl, Z = -CN, the compound thus obtained of formula:



(IV)

is subjected to one or more of the following steps:

- when X represents an N-protecting group, this group is removed and the compound thus obtained of formula:



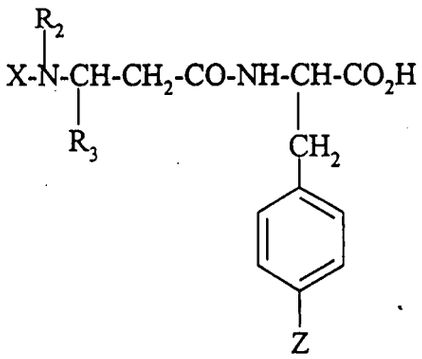
(V)

is reacted with a sulphonyl halide of formula:

R_1SO_2-Hal (VI)

in which Hal represents a halogen;

- when Y represents a (C_1-C_4)alkoxycarbonyl, it is hydrolyzed and the acid thus obtained or a functional derivative of this acid of formula:



(VII)

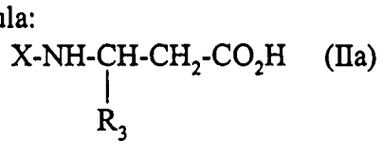
is reacted with a compound of formula:

$$HNR_8R_9 \text{ (VIII)};$$

in which R_8 and R_9 are as defined for a compound of formula (I) from Claim 1;

- when Z represents a –CN group, this group is converted into R_5.

10. Compound of formula:



(IIa)

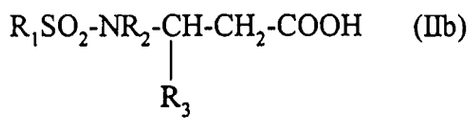
in which:

- X represents hydrogen or an N-protecting group;

R_3 represents a heterocyclic radical chosen from: (2,2-difluoro)benzo[1,3]dioxol-5-yl, 3-isopropylphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl, 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl, benzothiophen-5-yl, 1-benzofur-6-yl, 1-benzofur-4-yl, 1-benzofur-3-methyl-5-yl, 2,3-dihydrobenzofur-4-yl;

and also the salts thereof with mineral or organic acids, in racemic form or in the form of pure enantiomers.

11. Compound of formula:



(IIb)

in which:

- R_1 represents a phenylvinyl; a heterocycle chosen from quinolyl, 1-benzofur-2-yl, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 1-benzothiophen-2-yl, 1*H*-pyrazol-4-yl, thien-2-yl, 5-isoxazolthien-2-yl, benzothien-2-yl, thieno[3,2-c]pyrid-2-yl and naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl; the said heterocycles being unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different;

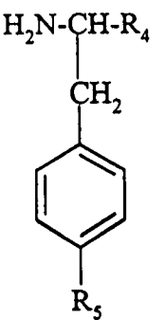
- R_2 represents hydrogen or a (C_1-C_4)alkyl and R_3 represents a phenyl which is unsubstituted or substituted one or more times with R_7, which may be identical or

different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl which is unsubstituted or substituted in position -2 with two fluorine atoms; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yl; 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl; benzothiophen-5-yl; 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl; 1-benzofur-2-yl; 1-benzofur-5-yl; 1-benzofur-6-yl; 1-benzofur-4-yl; 1-benzofur-3-methyl-5-yl; 2,3-dihydrobenzofur-4-yl; 1,3-thiazol-2-yl; furyl; thien-2-yl; thien-3-yl;

- or R_2 represents a phenyl which is unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different; a benzo[1,3]dioxol-5-yl; a pyridyl; an indanyl; and R_3 represents hydrogen;
- R_6 represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a trifluoromethyl group; a (C_1-C_4)alkoxy group; a 2-fluoroethoxy group; a trifluoromethoxy, methylenedioxy or difluoromethylenedioxy group;
- R_7 represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a phenyl group; a trifluoromethyl group; a (C_1-C_4)alkoxy group; a benzyloxy group; a trifluoromethoxy group;

and also the salts thereof with mineral or organic acids, in racemic form or in the form of pure enantiomers.

12. Compound of formula:



(III')

in which:

- R_4 represents a group $-CONR_8R_9$; a group $-CSNR_8R_9$; a group $-COR_{13}$; a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_{10}; a heterocyclic radical chosen from pyridyl, imidazolyl, furyl, benzimidazolyl, benzothiazol-2-yl and benzo[1,3]dioxol-5-yl, the said radicals being unsubstituted or substituted with a methyl;
- R_5 represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$ or $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_8 and R_9 each independently represent hydrogen; a (C_1-C_4)alkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl group; an ω-(C_1-C_4)dialkylamino(C_2-C_4)alkyl group;

- or alternatively R_8 and R_9, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocyclic radical chosen from pyrrolidinyl, piperidyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperid-1-yl, 2-methylpiperid-1-yl, 4,4-dimethylpiperid-1-yl, 4,4-difluoropiperid-1-yl, 4-trifluoromethylpiperid-1-yl, 4-methoxypiperid-1-yl, 3,4-dihydropiperid-1-yl, azepin-1-yl and cyclohexyl-spiro-4-piperid-1-yl;
- R_{10} represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a hydroxy group; a (C_1-C_6)alkoxy group; R_{10} can also represent a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$ when R_5 represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$, the said groups then being identical;
- R_{11} and R_{12} each independently represent hydrogen; a (C_1-C_6)alkyl group; a (C_2-C_4)alkenyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl group; an ω-hydroxy(C_2-C_4)alkylene group; an ω-methoxy(C_2-C_4)alkylene group; an ω-trifluoromethyl(C_2-C_4)alkylene group; an ω-halo(C_2-C_4)alkylene group;
- or alternatively R_{11} and R_{12}, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a monocyclic, bicyclic or heterocyclic radical chosen from azetidinyl, pyrrolidinyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperid-1-yl, piperazin-1-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyrid-1-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridinium, decahydroquinolyl, decahydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, octahydro-1*H*-isoindolyl, (C_4-C_6)cycloalkyl-spiro-piperidyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl and 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl, which may be unsubstituted or substituted one or more times with a halogen atom or a (C_1-C_4)alkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, trifluoromethyl or difluoromethylene group;
- R_{13} represents a phenyl, thiazol-2-yl or pyridyl group;

and also the salts thereof with mineral or organic acids, in the form of racemic mixtures or of pure enantiomers.

13. Pharmaceutical composition containing, as active principle, a compound according to one of Claims 1 to 8 or one of the pharmaceutically acceptable salts and/or solvates and/or hydrates thereof.
14. Medicinal product, characterized in that it constitutes a compound according to any one of Claims 1 to 8.
15. Use of a compound according to one of Claims 1 to 8 or of one of the pharmaceutically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof for the preparation of medicinal products intended for treating any bradykinin-dependent pathology.

16. Use according to Claim 15, for the preparation of medicinal products intended for treating inflammation pathologies and persistent or chronic inflammatory diseases.

64

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 1199/AMS	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/FR 02/01059	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 27/03/2002	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 28/03/2001
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla I).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Casilla II).

4. Respecto al **título,**

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

DERIVADOS DE N-(ARILSULFONIL) BETA-AMINOACIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOETIL SUSTITUIDO, EL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

5. Respecto al **resumen,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/01059

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CIB 7 C07D295/18 C07D211/34 C07C237/30 C07C311/19 C07D317/60
C07D319/18 C07D213/40 C07D215/36 C07D205/04 C07D317/66
C07D405/12 C07D271/12 C07D333/62 C07D307/52 C07D307/54

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)

CIB 7 C07D C07C 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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 97 25315 A (SANOFI SA; FERRARI BERNARD (FR); GOUGAT JEAN (FR); MUNEAUX CLAUDE) Julio 17 de 1997 (1997-07-17) citado en la solicitud página 1 -página 6 ejemplo 1 tabla 8	1, 12-15
X	preparaciones 3.13 y 3.14	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
Julio 16 de 2002	02/08/2002

Nombre y dirección de correo de ISA/US	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea, 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	Seitner, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/01059

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CIB 7 C07D277/80 C07D233/54 C07D213/76 C07D409/12 C07D333/24
C07D317/46 C07D407/12 C07D413/12 C07D495/04 C07D307/81
C07D307/79 C07D413/14 A61K31/40 A61K31/4184 A61K31/435

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

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)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	DATABASE CHEMCATS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accesion no. 2002:642428 XP002206094 Orden Número: 000A-1053/ON CAS RN: 361158-44-3 & "ChemDIV, Inc, Product Library" Abril 26 de 2001 (2001-04-26), CHEMDIV, INC. , SAN DIEGO, CA, 92121 USA -----	11
A	EP 0 614 911 A (SANOFI ELF) Septiembre 14 de 1994 (1994-09-14) página 5, línea 41 - línea 50 tabla 1 ---- -/--	1, 12-15

☒ 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
Julio 16 de 2002	

Nombre y dirección de correo de ISA/US	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea, 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	Seitner, I

67

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/01059

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CIB 7 A61P29/00

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)

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)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 96 40639 A (FOURNIER IND & SANTE: DODEY PIERRE (FR); PRUNEAU DIDIER (FR); PAQU) Diciembre 19 de 1996 (1996-12-19) reivindicación 14 reivindicaciones 3, 5 ----	1, 12-15

☐ 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
Julio 16 de 2002	

Nombre y dirección de correo de ISA/US	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea, 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	Seitner, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 02/01059

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 9725315 A	17-07-1997	FR 2743562	A1	18-07-1997
		AT 203745	T	15-08-2001
		AU 1383297	A	01-08-1997
		BR 9707120	A	20-07-1999
		CA 2241788	A1	17-07-1997
		DE 69705930	D1	06-09-2001
		DE 69705930	T2	11-04-2002
		EP 0877737	A1	18-11-1998
		ES 2162231	T3	16-12-2001
		WO 9725315	A1	17-07-1997
		JP 2000504315	T	11-04-2000
		NO 983190	A	10-07-1998
		US 6015812	A	18-01-2000
		US 6100278	A	08-08-2000
		US 6313120	B1	06-11-2001
EP 0614911 A	14-09-1994	FR 2701480	A1	19-08-1994
		AT 179430	T	15-05-1999
		AU 673398	B2	07-11-1996
		AU 5516594	A	18-08-1994
		CA 2115631	A1	16-08-1994
		CN 1104634	A	05-07-1995
		DE 69418083	D1	02-06-1999
		DE 69418083	T2	25-11-1999
		DK 614911	T3	08-11-1999
		EP 0614911	A1	14-09-1994
		ES 2132351	T3	16-08-1999
		FI 940680	A	16-08-1994
		GR 3030243	T3	31-08-1999
		HU 66960	A2	30-01-1995
		IL 108649	A	24-09-1998
		JP 2994546	B2	27-12-1999
		JP 6293794	A	21-10-1994
		MX 9401191	A1	31-08-1994
		NO 940503	A	16-08-1994
		NZ 250878	A	27-02-1996
		RU 2126382	C1	20-02-1999
		US 5506258	A	09-04-1996
		US 5714497	A	03-02-1998
		US 5674890	A	07-10-1997
		ZA 9401029	A	15-08-1995
WO 9640639 A	19-12-1996	FR 2735128	A1	13-12-1996
		AT 206114	T	15-10-2001
		DE 69615498	D1	31-10-2001
		DE 69615498	T2	16-05-2002
		DK 773932	T3	14-01-2002
		EP 0773932	A1	21-05-1997
		ES 2164896	T3	01-03-2002
		WO 9640639	A1	19-12-1996
		JP 10504840	T	12-05-1998
		PT 773932	T	28-03-2002
		US 5968951	A	19-10-1999

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

[Recibido por la Oficina Internacional el 27 de Agosto de 2002 (27.08.02);

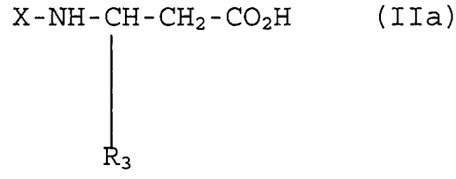
Reivindicación original 11 modificada;

las otras reivindicaciones no fueron alteradas (2 paginas)]

en la cual R_8 y R_9 son tal y como se definieron para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

- cuando Z representa un grupo -CN, se transforma este grupo en R_5.

10. Compuesto de fórmula:



(IIa)

En la cual:

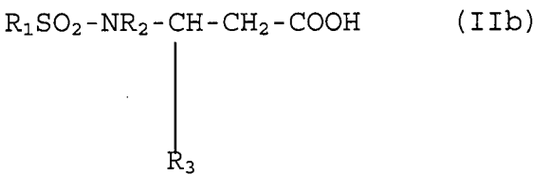
X representa hidrógeno o un grupo N-protector;

R_3 representa un radical heterocíclico elegido entre: (2,2-difluoro)benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-isopropilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-3-metil-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo;

HOJA MODIFICADA (ARTICULO 19)

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros.

11. Compuestos de fórmula:



(IIb)

en la cual:

- R_1 representa un fenilvinilo; un heterociclo elegido entre 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tien[3,2-c]piridin-2-ilo; y nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; siendo dichos heterociclos no sustituidos o sustituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa el hidrógeno o un (C_1-C_4)alquilo y R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no sustituido o sustituido en posición -2 por 2 átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo; 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo; benzotiofen-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; 1-benzofuran-6-ilo; 1-benzofuran-4-ilo; 1-benzofuran-3-metil-5-ilo;

2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo; 1,3.tiazol-2-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;

- o bien R_2 representa un fenilo no sustituido o sustituido

una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un benzo[1,3]dioxol-5-ilo; un piridilo; un indanilo; y R_3 representa hidrógeno;

- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; trifluorometilo; (C_1-C_4)alcoxi; 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilenodioxy, difluorometilenodioxi;

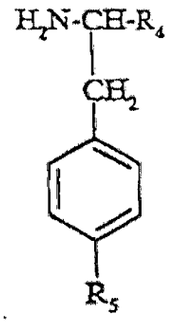
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; fenilo; trifluorometilo; (C_1-C_4)alcoxi; benciloxi; trifluorometoxi;

- con la condición de que cuando R_1 represente un 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, R_3 sea diferente de furilo;

- con la condición de que cuando R_1 represente un 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, R_3 sea diferente de furilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en la forma de enantiómeros puros.

12. Compuesto de fórmula:



(III)

en la cual:

- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo $CSNR_8R_9$; un grupo COR_{13}; un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_{10}, un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo y benzo[1,3]dioxol-5-ilo, siendo dichos radicales no sustituidos o sustituidos por un metilo;

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ o $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;

- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo; ω-(C_1-C_4)dialquilamino(C_2-C_4)alquilo;

- o bien R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo; 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo,

ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo;

- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo $(C_1$-$C_4)$alquilo; hidroxi; $(C_1$-$C_6)$alcoxi; además, R_{10} puede representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$, siendo idénticos en este caso dichos grupos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo $(C_1$-$C_6)$alcoxi; $(C_1$-$C_6)$alquenilo; $(C_3$-$C_7)$cicloalquilo; $(C_3$-$C_7)$cicloalquilo$(C_1$-

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

Destinataire

SANOFI-SYNTHELABO
A l'att. de Thouret-Lemaitre, E.
174 avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

02 AOUT 2002

Date d'expédition *(jour/mois/année)* 02/08/2002	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1199/AMS	**POUR SUITE A DONNER** voir les paragraphes 1 et 4 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 02/ 01059	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 27/03/2002
Déposant SANOFI-SYNTHELABO	

1. [X] Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.

Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :
Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

Où? Directement auprès du Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35

Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.

2. [ ] Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2)a), est transmise ci-joint.

3. [ ] **En ce qui concerne la réserve** pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que

[ ] la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau international en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.

[ ] la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.

4. **Mesure(s) consécutive(s) :** Il est rappelé au déposant ce qui suit:

Peu après l'expiration d'un délai de **18 mois** à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau international. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau international une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90*bis*.1 et 90*bis*.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.

Dans un délai de **19 mois** à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).

Dans un délai de **20 mois** à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale 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	Fonctionnaire autorisé Marthe Oldendorf

(Voir les notes sur la feuille d'accompagnement)

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui priment. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "Instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou a une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiées que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand? Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 46.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 46.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été/est déposée, voir plus loin.

Comment? Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renuméroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumérotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/peuvent accompagner les modifications?

Lettre (instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1)" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1)").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

i) la revendication n'est pas modifiée;

ii) la revendication est supprimée;

iii) la revendication est nouvelle;

iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;

v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 36 pas modifiées; nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."

2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."

3. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15,16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."

4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées; revendiations 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1)" (Règle 46.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demandeinternationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)"

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

Conséquence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a), première phrase).

Conséquence au regard de la traduction de la demande internationalelors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

BNSDOCID <XSISA220NOFRP4 1 >

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 1199/AMS	**POUR SUITE A DONNER** voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 02/ 01059	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 27/03/2002	(Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)* 28/03/2001
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.

[X] Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**

   a. En ce qui concerne la **langue,** la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

   [ ] la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

   b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

   [ ] contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

   [ ] déposée 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 présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

   [ ] La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. [ ] **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre I).

3. [ ] **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre,**

   [ ] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

   [X] Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

   DERIVES DE N-(ARYLSULFONYL)BETA-AMINOACIDES COMPORTANT UN GROUPE AMINOETHYLE SUBSTITUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT

5. En ce qui concerne **l'abrégé,**

   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

   [ ] le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

   [ ] suggérée par le déposant.

   [ ] parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

   [ ] parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

   [X] Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

78

Demande Internationale No
PCT/FR 02/01059

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D295/18 C07D211/34 C07C237/30 C07C311/19 C07D317/60
C07D319/18 C07D213/40 C07D215/36 C07D205/04 C07D317/66
C07D405/12 C07D271/12 C07D333/62 C07D307/52 C07D307/54

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 C07C 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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN 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	WO 97 25315 A (SANOFI SA ;FERRARI BERNARD (FR); GOUGAT JEAN (FR); MUNEAUX CLAUDE) 17 juillet 1997 (1997-07-17) cité dans la demande page 1 -page 6 exemple 1 tableau 8	1,12-15
X	préparations 3.13 et 3.14	11

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] 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'appartenenant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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
16 juillet 2002	02/08/2002

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	Seitner, I

4

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 02/01059

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D277/80 C07D233/54 C07D213/76 C07D409/12 C07D333/24
C07D317/46 C07D407/12 C07D413/12 C07D495/04 C07D307/81
C07D307/79 C07D413/14 A61K31/40 A61K31/4184 A61K31/435

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)

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	DATABASE CHEMCATS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 2002:642428 XP002206094 Order Number: 000A-1053/ON CAS RN: 361158-44-3 & "ChemDiv, Inc. Product Library" 26 avril 2001 (2001-04-26) , CHEMDIV, INC. , SAN DIEGO, CA, 92121 USA ---	11
A	EP 0 614 911 A (SANOFI ELF) 14 septembre 1994 (1994-09-14) page 5, ligne 41 - ligne 50 tableau 1 --- -/--	1,12-15

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] 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'appartenenant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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
16 juillet 2002	

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	Seitner, I

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 02/01059

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61P29/00

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)

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 40639 A (FOURNIER IND & SANTE ;DODEY PIERRE (FR); PRUNEAU DIDIER (FR); PAQU) 19 décembre 1996 (1996-12-19) revendication 14 revendications 3,5	1,12-15

☐ 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'appartenenant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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
16 juillet 2002	

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	Seitner, I

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

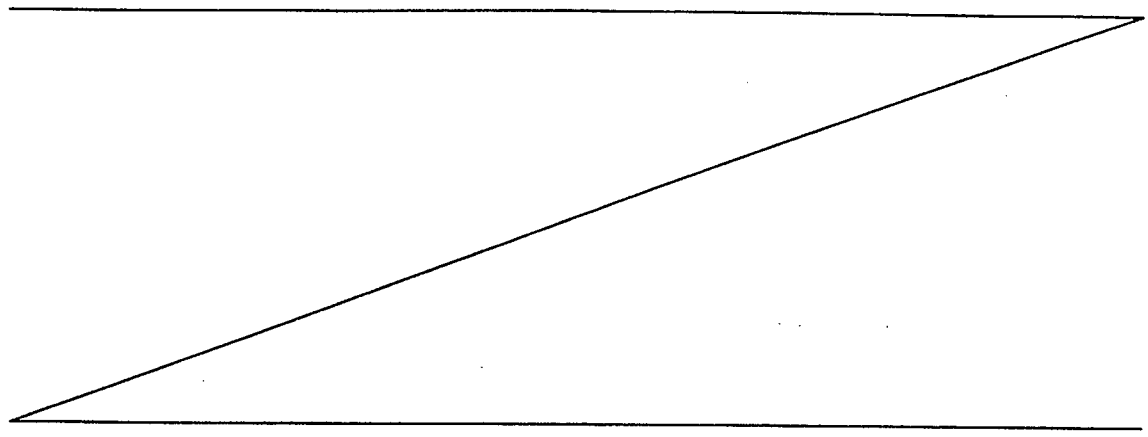
Demande Internationale No
PCT/FR 02/01059

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9725315	A	17-07-1997	FR	2743562 A1	18-07-1997
			AT	203745 T	15-08-2001
			AU	1383297 A	01-08-1997
			BR	9707120 A	20-07-1999
			CA	2241788 A1	17-07-1997
			DE	69705930 D1	06-09-2001
			DE	69705930 T2	11-04-2002
			EP	0877737 A1	18-11-1998
			ES	2162231 T3	16-12-2001
			WO	9725315 A1	17-07-1997
			JP	2000504315 T	11-04-2000
			NO	983190 A	10-07-1998
			US	6015812 A	18-01-2000
			US	6100278 A	08-08-2000
			US	6313120 B1	06-11-2001
EP 0614911	A	14-09-1994	FR	2701480 A1	19-08-1994
			AT	179430 T	15-05-1999
			AU	673398 B2	07-11-1996
			AU	5516594 A	18-08-1994
			CA	2115631 A1	16-08-1994
			CN	1104634 A	05-07-1995
			DE	69418083 D1	02-06-1999
			DE	69418083 T2	25-11-1999
			DK	614911 T3	08-11-1999
			EP	0614911 A1	14-09-1994
			ES	2132351 T3	16-08-1999
			FI	940680 A	16-08-1994
			GR	3030243 T3	31-08-1999
			HU	66960 A2	30-01-1995
			IL	108649 A	24-09-1998
			JP	2994546 B2	27-12-1999
			JP	6293794 A	21-10-1994
			MX	9401191 A1	31-08-1994
			NO	940503 A	16-08-1994
			NZ	250878 A	27-02-1996
			RU	2126382 C1	20-02-1999
			US	5506258 A	09-04-1996
			US	5714497 A	03-02-1998
			US	5674890 A	07-10-1997
			ZA	9401029 A	15-08-1995
WO 9640639	A	19-12-1996	FR	2735128 A1	13-12-1996
			AT	206114 T	15-10-2001
			DE	69615498 D1	31-10-2001
			DE	69615498 T2	16-05-2002
			DK	773932 T3	14-01-2002
			EP	0773932 A1	21-05-1997
			ES	2164896 T3	01-03-2002
			WO	9640639 A1	19-12-1996
			JP	10504840 T	12-05-1998
			PT	773932 T	28-03-2002
			US	5968951 A	19-10-1999

Sanofi B2
C-1199/DMS

AMENDED CLAIMS

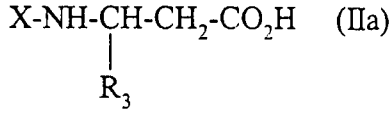
[received by the International Office on 27th August 2002 (27.08.02);
original claim 11 amended ;
other claims unaltered (2pages)]



in which R_8 and R_9 are as defined for a compound of formula (I) from Claim 1;

- when Z represents a –CN group, this group is converted into R_5.

10. Compound of formula:



(IIa)

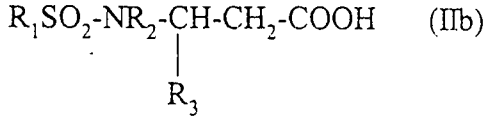
in which:

- X represents hydrogen or an N-protecting group;

R_3 represents a heterocyclic radical chosen from: (2,2-difluoro)benzo[1,3]dioxol-5-yl, 3-isopropylphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl, 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl, benzothiophen-5-yl, 1-benzofur-6-yl, 1-benzofur-4-yl, 1-benzofur-3-methyl-5-yl, 2,3-dihydrobenzofur-4-yl;

and also the salts thereof with mineral or organic acids, in racemic form or in the form of pure enantiomers.

11. Compound of formula:



(IIb)

in which:

- R_1 represents a phenylvinyl; a heterocycle chosen from 1-benzofur-2-yl, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 1-benzothiophen-2-yl, 1*H*-pyrazol-4-yl, thien-2-yl, 5-isoxazolthien-2-yl,

benzothien-2-yl, thieno[3,2-c]pyrid-2-yl and naphtho[2,3-d][1,3]dioxol-6-yl; the said heterocycles being unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different;

- R_2 represents hydrogen or a $(C_1$-$C_4)$alkyl and R_3 represents a phenyl which is unsubstituted or substituted one or more times with R_7, which may be identical or different; a heterocyclic radical chosen from benzo[1,3]dioxol-5-yl which is unsubstituted or substituted in position -2 with two fluorine atoms; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yl; 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl; benzothiophen-5-yl; 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl; 1-benzofur-2-yl; 1-benzofur-5-yl; 1-benzofur-6-yl; 1-benzofur-4-yl; 1-benzofur-3-methyl-5-yl; 2,3-dihydrobenzofur-4-yl; 1,3-thiazol-2-yl; furyl; thien-2-yl; thien-3-yl;

- or R_2 represents a phenyl which is unsubstituted or substituted one or more times with R_6, which may be identical or different; a benzo[1,3]dioxol-5-yl; a pyridyl; an indanyl; and R_3 represents hydrogen;

- R_6 represents a halogen atom; a $(C_1$-$C_4)$alkyl group; a trifluoromethyl group; a $(C_1$-$C_4)$alkoxy group; a 2-fluoroethoxy group; a trifluoromethoxy, methylenedioxy or difluoromethylenedioxy group;

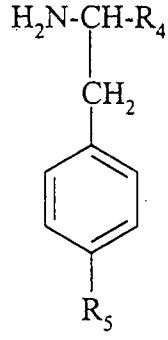
- R_7 represents a halogen atom; a $(C_1$-$C_4)$alkyl group; a phenyl group; a trifluoromethyl group; a $(C_1$-$C_4)$alkoxy group; a benzyloxy group; a trifluoromethoxy group;

- on the condition that when R_1 represents a 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, R_3 is other than furyl;

-on the condition that when R_1 represent a 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl, R_3 is other than furyl;

and also the salts thereof with mineral or organic acids, in racemic form or in the form of pure enantiomers.

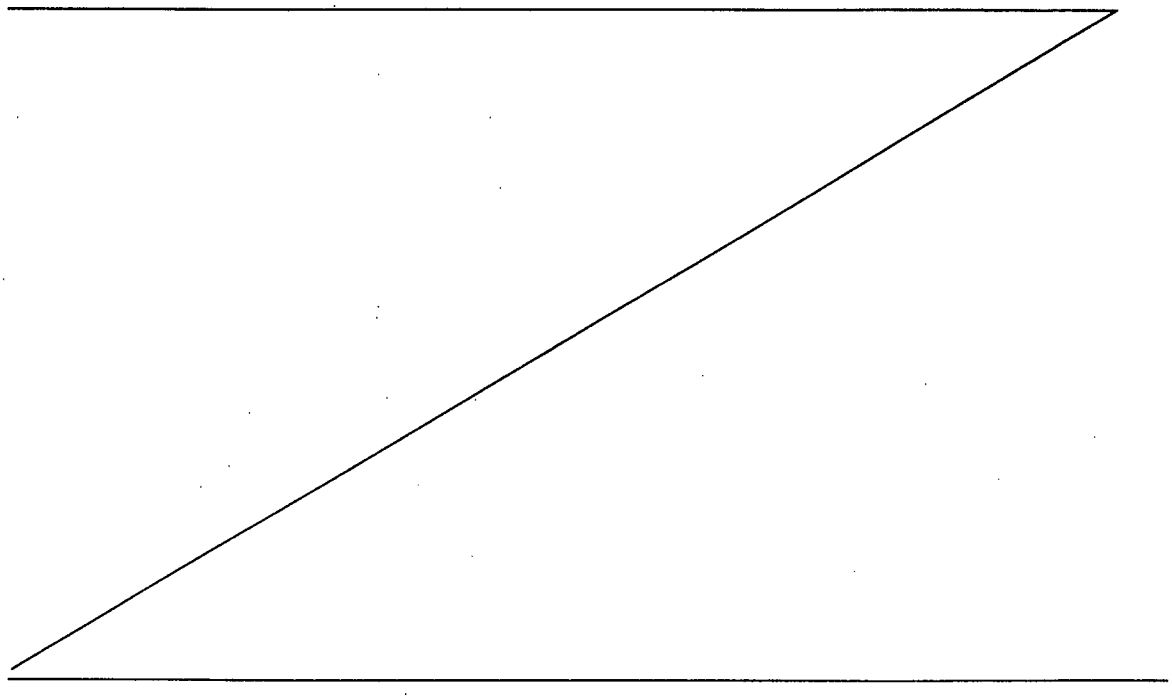
12. Compound of formula:



(III')

in which:

- R_4 represents a group $-CONR_8R_9$; a group $-CSNR_8R_9$; a group $-COR_{13}$; a phenyl group which is unsubstituted or substituted one or more times with R_{10}; a heterocyclic radical chosen from pyridyl, imidazolyl, furyl, benzimidazolyl, benzothiazol-2-yl and benzo[1,3]dioxol-5-yl, the said radicals being unsubstituted or substituted with a methyl;
- R_5 represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$ or $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_8 and R_9 each independently represent hydrogen; a (C_1-C_4)alkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl group; an ω-(C_1-C_4)dialkylamino(C_2-C_4)alkyl group;
- or alternatively R_8 and R_9, together with the nitrogen atom to which they are attached, constitute a heterocyclic radical chosen from pyrrolidinyl, piperidyl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperid-1-yl, 2-methylpiperid-1-yl, 4,4-dimethylpiperid-1-yl, 4,4-difluoropiperid-1-yl, 4-trifluoromethylpiperid-1-yl, 4-methoxypiperid-1-yl, 3,4-dihydropiperid-1-yl, azepin-1-yl and cyclohexyl-spiro-4-piperid-1-yl;
- R_{10} represents a halogen atom; a (C_1-C_4)alkyl group; a hydroxy group; a (C_1-C_6)alkoxy group; R_{10} can also represent a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$ when R_5 represents a group $-CH_2NR_{11}R_{12}$, the said groups then being identical;
- R_{11} and R_{12} each independently represent hydrogen; a (C_1-C_6)alkyl group; a (C_2-C_4)alkenyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl group; a (C_3-C_7)cycloalkyl$(C_1-$



DOCUMENTOS ANEXOS AL REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

1. WO 97 25315 A
2. XP-002206094
3. EP 0 614 911 A
4. WO 96 40639 A

Sanofi 1199/DA4 86

/RAPPORT DE RECHERCHE

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 :
C07D 233/26, A61K 31/415, C07D 295/18, C07C 311/19, C07D 233/24, 239/06, 401/12, 403/10, 403/12, 207/48, 215/36, C07C 311/20

A1

(11) Numéro de publication internationale: **WO 97/25315**

(43) Date de publication internationale: 17 juillet 1997 (17.07.97)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00026

(22) Date de dépôt international: 7 janvier 1997 (07.01.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/00269 11 janvier 1996 (11.01.96) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: FERRARI, Bernard [FR/FR]; Chemin des Pérayrols, F-34270 Les Matelles (FR). GOUGAT, Jean [FR/FR]; 8, lotissement Le Rio, F-34790 Grabels (FR). MUNEAUX, Claude [FR/FR]; 266, chemin des Pérayrols, F-34270 Les Matelles (FR). MUNEAUX, Yvette [FR/FR]; 266, chemin des Pérayrols, F-34270 Les Matelles (FR). PERREAUT, Pierre [FR/FR]; 110, allée des Peupliers, F-34980 Saint-Clément-de-Rivière (FR). PLANCHENAULT, Claudine [FR/FR]; 9, rue du Mas-Neuf, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR).

(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.
Avec revendications modifiées.

(54) Title: NOVEL N-(ARYLSULPHONYL)AMINO ACID DERIVATIVES HAVING BRADYKININ RECEPTOR AFFINITY

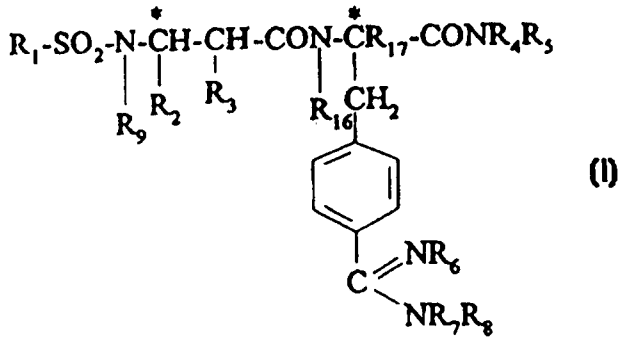
(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE N-(ARYLSULFONYL)AMINOACIDES AYANT UNE AFFINITE POUR LES RECEPTEURS DE LA BRADYKININE

(57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein R_1 to R_9, R_{16} and R_{17} are as defined in claim 1, are disclosed. The compounds are pharmacologically active.

(57) Abrégé

L'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle R_1 à R_9, R_{16} et R_{17} sont tels que définis à la revendication (1). Ces composés sont pharmacologiquement actifs.



(I)

BNSDOCID <WO 9725315A1 >

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	**GB**	Royaume-Uni	**MW**	Malawi
AT	Autriche	**GE**	Géorgie	**MX**	Mexique
AU	Australie	**GN**	Guinée	**NE**	Niger
BB	Barbade	**GR**	Grèce	**NL**	Pays-Bas
BE	Belgique	**HU**	Hongrie	**NO**	Norvège
BF	Burkina Faso	**IE**	Irlande	**NZ**	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	**IT**	Italie	**PL**	Pologne
BJ	Bénin	**JP**	Japon	**PT**	Portugal
BR	Brésil	**KE**	Kenya	**RO**	Roumanie
BY	Bélarus	**KG**	Kirghizistan	**RU**	Fédération de Russie
CA	Canada	**KP**	République populaire démocratique de Corée	**SD**	Soudan
CF	République centrafricaine			**SE**	Suède
CG	Congo	**KR**	République de Corée	**SG**	Singapour
CH	Suisse	**KZ**	Kazakhstan	**SI**	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	**LI**	Liechtenstein	**SK**	Slovaquie
CM	Cameroun	**LK**	Sri Lanka	**SN**	Sénégal
CN	Chine	**LR**	Libéria	**SZ**	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	**LT**	Lituanie	**TD**	Tchad
CZ	République tchèque	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
DE	Allemagne	**LV**	Lettonie	**TJ**	Tadjikistan
DK	Danemark	**MC**	Monaco	**TT**	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	**MD**	République de Moldova	**UA**	Ukraine
ES	Espagne	**MG**	Madagascar	**UG**	Ouganda
FI	Finlande	**ML**	Mali	**US**	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	**MN**	Mongolie	**UZ**	Ouzbékistan
GA	Gabon	**MR**	Mauritanie	**VN**	Viet Nam

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

NOUVEAUX DERIVES DE N-(ARYLSULFONYL)AMINOACIDES AYANT UNE AFFINITE POUR LES RECEPTEURS DE LA BRADYKININE

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de N-(arylsulfonyl)aminoacides, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant.

Ces composés présentent une affinité pour les récepteurs de la bradykinine (BK). La bradykinine est un nonapeptide appartenant comme le decapeptide kallidine à la classe des kinines et qui montre une activité physiologique dans le domaine cardiovasculaire et comme médiateur dans l'inflammation et la douleur. On distingue plusieurs récepteurs de la bradykinine : les récepteurs B_1 et B_2 (D. Regoli et al., Pharmacol. Rev., 1980, 32, 1-46). Plus précisément, les récepteurs B_2 sont les récepteurs de la bradykinine et de la kallidine: ils sont prédominants et on les trouve normalement dans la plupart des tissus ; les récepteurs B_1 sont les récepteurs spécifiques de la [des-Arg^9] bradykinine et de la [des-Arg^{10}] kallidine : ils sont induits au cours des processus inflammatoires.

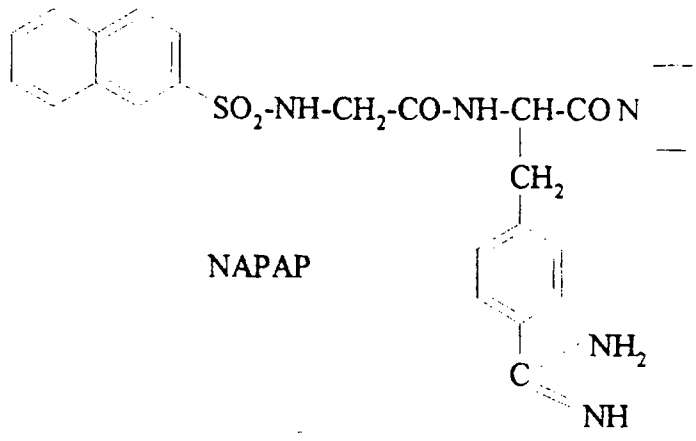
Les récepteurs de la bradykinine ont été clonés pour différentes espèces, notamment pour l'espèce humaine : récepteur B_1 : J.G. Menke et al., J. Biol. Chem., 1994, 269 (34) 21583-21586 ; récepteur B_2 : J.F. Hess, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 184, 260-268.

Les revues : Drug News and Perspectives, 1994, 7 (10), 603-611 et Exp. Opin. Ther. Patents, 1995, 5 (4), 331-340, font le point sur les antagonistes des récepteurs de la bradykinine. De nombreux antagonistes décrits ont des structures peptidiques. Comme antagonistes des récepteurs de la bradykinine, on peut citer en particulier le HOE-140 (F.J. Hock, Brit. J. Pharmacol. 1991, 102, 769-773) pour le récepteur B_2 et la [des-Arg^9, Leu^8] bradykinine pour le récepteur B_1 (M.N. Perkins et al., Pain, 1993, 53, 191-197). Récemment un antagoniste du récepteur B_2 de structure non peptidique le SR 173657 a été décrit dans Archiv Pharmacol., 1996, Suppl. 1, 354 (4), R6.

Selon la présente invention, on a maintenant trouvé une nouvelle famille de composés présentant une affinité pour les récepteurs de la bradykinine, il s'agit de dérivés de N-(arylsulfonyl)aminoacides.

Parmi les dérivés de N-(arylsulfonyl)aminoacides, certains sont connus et présentent différentes activités pharmacologiques. Ainsi des composés à activité antithrombotique sont décrits dans les brevets ou demandes de brevet européennes EP 558 961, EP 236 163, EP 236 164, allemandes DD 155 954, DE 4 115 468, internationale WO 9 216 549. Dans ce domaine d'activité le NAPAP, dérivé de N-(naphtylsulfonyl)glycine de formule :

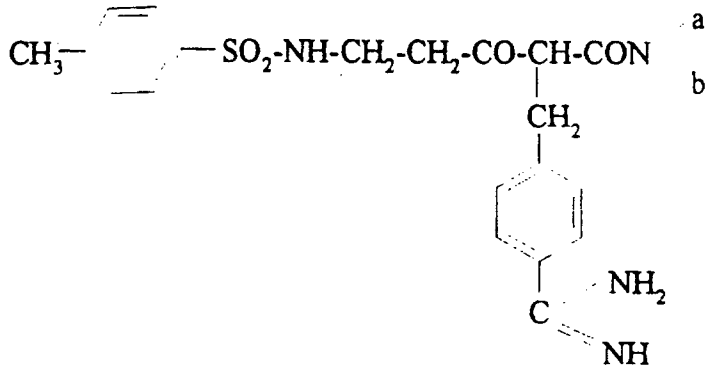
BNSDOCID <WO 9725315A1 I >



NAPAP

est décrit dans Pharmazie, 1987, 42 (5), 346.

De plus, des dérivés de N-tosyl-β-alanine de formule :

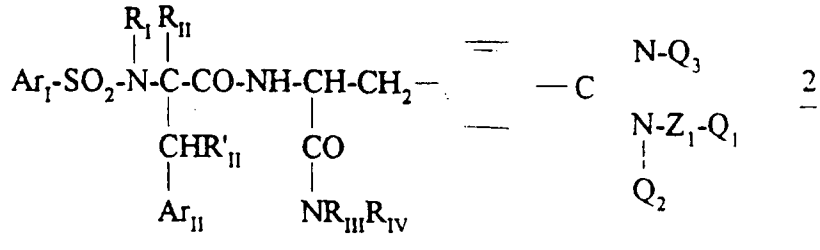


1

dans laquelle a et b ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un cycle tel que pipéridine, pyrrolidine ou morpholine, sont décrits dans Pharmazie, 1984, 39 (5), 315-317.

De même, des dérivés de N-(arylsulfonyl)proline ont été cités comme inhibiteurs de la thrombine dans Pharmazie, 1986, 41 (4), 233-235 et Pharmazie, 1987, 42 (2), 114-116.

Par ailleurs, la demande de brevet EP 614 911 décrit des composés de formule :



2

dans laquelle notamment :

- Ar_I représente un naphtyle, un phényle, un quinolyle, un isoquinolyle, éventuellement substitués ;
- Ar_{II} représente un phényle ou un thiényle éventuellement substitués ;
- R_I, R_{II}, R'_{II} représentent indépendamment l'un de l'autre H ou $(C_1\text{-}C_4)$alkyle ;

BNSDOCID <WO 9725315A1 1 >

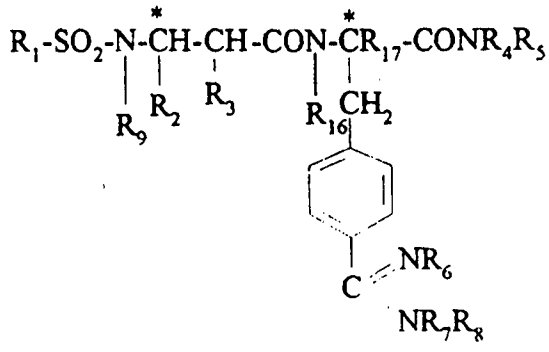
- ou R_I ne représente rien et N est lié à Ar_{II} et éventuellement R_{II} et R'_{II} forment une double liaison ;
- ou R_I ou R_{II} est lié à Ar_{II} et représente un (C_1-C_3)alkylène ;
- R_{III} et R_{IV} identiques ou différents représentent H, (C_1-C_4)alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle en (C_5-C_7) ;
- Z_1 représente un (C_1-C_{12})alkylène ;
- Q_1 représente méthyle, amino, (C_1-C_4)alcoxycarbonylamino, (C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, (C_1-C_4)alkyl-4-pipérazinyle, amidino, (C_1-C_4)alkylamidino, guanidino, (C_1-C_4)alkylguanidino, pyridyle, imidazolyle, pyrimidinyle, indolyle, hydroxy, (C_1-C_4)alcoxy, (C_2-C_8)alcoxycarbonyle, amino(C_1-C_4)alkyl-N-(C_1-C_4)alkylamino, carbamoyle ou phényle éventuellement substitué ;
- Q_2 représente H ou (C_1-C_4)alkyle ;
- Q_3 représente H ou (C_1-C_4)alkyle ou Q_1 et Q_3 sont liés pour former un hétérocycle et représentent ensemble (C_2-C_3)alkylène tandis que Z_1 ne représente rien, sous forme d'énantiomères purs ou de leurs mélanges en proportions quelconques ;

ainsi que leurs sels avec des acides.

Ces composés ont une affinité pour les récepteurs biologiques du neuropeptide Y.

Selon la présente invention, on a maintenant trouvé des nouveaux composés présentant, de façon inattendue, une affinité pour les récepteurs de la bradykinine.

La présente invention a pour objet les composés de formule :



(I)

dans laquelle :

- R_1 représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{10} ;

BNSDOCID <WO 9725315A1 >

- R_2 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11}, un phényl(C_1-C_4)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par R_{11}, un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11}, un cyclohexyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11};
- ou R_2 et R_9 sont liés ensemble et constituent un (C_3-C_5)alkylène non substitué ou substitué par R_{12} ou un (C_2-C_4)alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre et non substitué ou substitué par R_{12} ;
- ou R_2 et R_9 ensemble avec l'atome de carbone et l'atome d'azote auxquels ils sont liés constituent la tétrahydroisoquinoline non substituée ou substituée une ou plusieurs fois par un halogène, un hydroxy, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, ou un benzyloxy ;
- R_3 représente l'hydrogène ou un hydroxy ;
- R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle;
- ou R_4 et R_5 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, 4-oxopipérid-1-yle, dihydropyrrol-1-yle, dihydroimidazol-2-yle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{13} ;
- R_6 représente l'hydrogène, R_6 peut également représenter R_8 lorsque R_7 est l'hydrogène ;
- R_7 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_8 représente l'hydrogène; un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R_{13} ; ou un groupe ZR_{14} ;
- ou R_7 et R_8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, tétrahydropyrimidin-2-yle, pipérazin-1-yle ou piperazin-1-yle substitué en position 4 par un (C_1-C_4)alkyle ou un benzyle;
- ou, lorsque R_7 est l'hydrogène, R_6 et R_8 sont liés ensemble pour former un (C_2-C_4)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C_1-C_4)alkyle;
- R_9 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un phényl(C_1-C_4)alkyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R_{11} ;
- R_{10} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un hydroxy, un amino, un (C_1-C_4)alkylamino ou un di(C_1-C_4)alkylamino ;

- R_{11} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un trifluorométhyle, un phényle, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy ou un benzyloxy ;
- ou R_{11} est en position ortho du phényle représentant R_2 et forme avec R_3 un groupe méthylène ou un groupe éthylène ;
- ou R_{11} est en position ortho du phényle représentant R_2 et forme avec R_9 un groupe méthylène ou un groupe éthylène ;
- R_{12} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy, un benzyloxy, un oxo, un phényle, un acétyloxy ou un trifluoroacétyloxy ;
- R_{13} représente un (C_1-C_4)alkyle, un halogène ou un hydroxy ;
- R_{14} représente un méthyle, un amino, un (C_1-C_4)alkylamino, un di(C_1-C_4) alkylamino, un tri(C_1-C_4)alkylammonium, un amidino, un (C_1-C_4)alkylamidino, un guanidino, un (C_1-C_4)alkylguanidino, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alcoxycarbonyle, un groupe -AlkN(R_{15})Alk'N(R'_{15})$_2$, ou un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, perhydroazépin-1-yle, pyridyle, imidazolyle, dihydroimidazolyle, imidazolidinyle, pyrimidinyle, et indolyle ;
- R_{15} et R'_{15} représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_{16} représente l'hydrogène ou un méthyle, ou R_{16} forme avec R_9 un groupe méthylène ;
- R_{17} représente l'hydrogène ou un méthyle ;
- Alk et Alk' représentent indépendamment l'un de l'autre un (C_1-C_4)alkylène ;
- Z représente un (C_2-C_{12})alkylène ou un (C_1-C_6)alkylène interrompu ou substitué par un (C_5-C_7)cycloalkyle ou par un phényle ;
- C* représente un atome de carbone asymétrique ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Les sels sont en général préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention. Les sels des composés de formule (I) pharmaceutiquement acceptables sont par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, le méthanesulfonate, le benzènesulfonate, le naphtalènesulfonate, le maléate, le fumarate, le citrate, l'acétate, le gluconate, le dobésilate, ou le sultosilate.

Les composés de formule (I) comprennent 2 atomes de carbone asymétriques (ou éventuellement plus) et les 4 (ou éventuellement plus) énantiomères purs ainsi que leur mélange en proportions quelconques sont objets de l'invention.

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

Par halogène, on entend chlore, fluor, brome, iode ; le chlore et le fluor étant préférés.

Par alkyle, alkylène, ou respectivement alcoxy, on entend un radical alkyle, un radical alkylène ou respectivement un radical alcoxy linéaire ou ramifié.

On préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

dans laquelle :

- R_1 représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{10} ;
- R_2 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11}, un phényl(C_1-C_4)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par R_{11} ou un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11} ;
- ou R_2 et R_9 sont liés ensemble et constituent un (C_3-C_5)alkylène non substitué ou substitué par R_{12} ou un (C_2-C_4)alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre et non substitué ou substitué par R_{12} ;
- ou R_2 et R_9 ensemble avec l'atome de carbone et l'atome d'azote auxquels ils sont liés constituent la tétrahydroisoquinoline non substituée ou substituée une ou plusieurs fois par un halogène, un hydroxy, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy ou un benzyloxy ;
- R_3 représente l'hydrogène ou un hydroxy ;
- R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle;
- ou R_4 et R_5 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, 4-oxopipérid-1-yle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués par R_{13} ;
- R_6 représente l'hydrogène, R_6 peut également représenter R_8 lorsque R_7 est l'hydrogène ;
- R_7 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_8 représente l'hydrogène; un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R_{13} ; ou un groupe ZR_{14} ;
- ou R_7 et R_8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle ou piperazin-1-yle substitué en position 4 par un (C_1-C_4)alkyle ou un benzyle ;

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

- ou, lorsque R_7 est l'hydrogène, R_6 et R_8 sont liés ensemble pour former un (C_2-C_4)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C_1-C_4)alkyle;
- R_9 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un phényl(C_1-C_4)alkyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R_{11} ;
- R_{10} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un hydroxy, un amino, un (C_1-C_4)alkylamino ou un di(C_1-C_4)alkylamino ;
- R_{11} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy ou un benzyloxy ;
- R_{12} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy, un benzyloxy, un oxo ou un phényle ;
- R_{13} représente un (C_1-C_4)alkyle, un halogène ou un hydroxy ;
- R_{14} représente un méthyle, un amino, un (C_1-C_4)alkylamino, un di(C_1-C_4) alkylamino, un tri(C_1-C_4)alkylammonium, un amidino, un (C_1-C_4)alkylamidino, un guanidino, un (C_1-C_4)alkylguanidino, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alcoxycarbonyle, un groupe -AlkN(R_{15})Alk'N(R'_{15})$_2$, ou un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, perhydroazépin-1-yle, pyridyle, imidazolyle, dihydroimidazolyle, imidazolidinyle, pyrimidinyle, et indolyle ;
- R_{15} et R'_{15} représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_{16} représente l'hydrogène ;
- R_{17} représente l'hydrogène ;
- Alk et Alk' représentent indépendamment l'un de l'autre un (C_1-C_4)alkylène ;
- Z représente un (C_2-C_{12})alkylène ou un (C_1-C_6)alkylène interrompu ou substitué par un (C_5-C_7)cycloalkyle ou par un phényle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Certaines valeurs des substituants sont préférées. Ainsi on préfère les composés de formule (I) répondant à au moins l'une des conditions suivantes :

a - R_1 représente un naphtyle, un quinolyle ou un trichlorophényle; R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{16} et R_{17} étant tels que définis ci-dessus pour la formule I;

b - R_2 représente un phényle non substitué ou substitué par R_{11} ; R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{16} et R_{17} étant tels que définis ci-dessus pour la formule I;

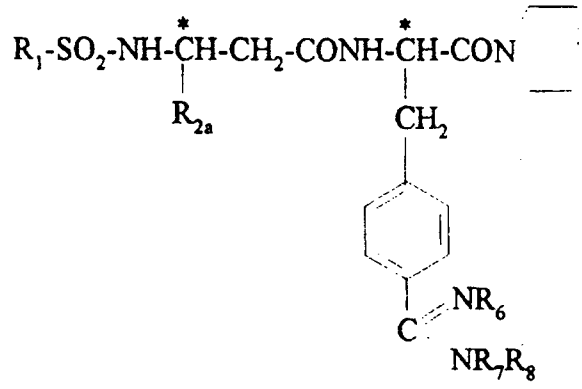
c - NR_4R_5 représente un groupe pyrrolidin-1-yle; R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{16} et R_{17} étant tels que définis ci-dessus pour la formule I;

d -C(NR_6)NR_7R_8 représente un 4,5-dihydroimidazol-2-yle ; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_9, R_{16} et R_{17} étant tels que définis ci-dessus pour la formule I;

e- $R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$; R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7 et R_8 étant tels que définis ci-dessus pour la formule I,

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Selon l'invention on préfère les composés de formule :



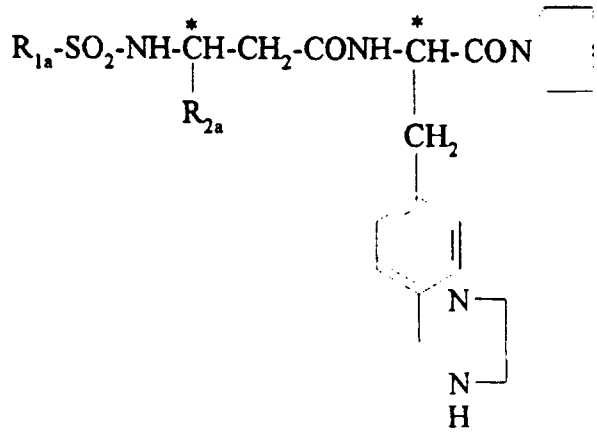
(Ia)

dans laquelle :

- R_{2a} représente un phényle non substitué ou substitué en position meta ou para par R_{11} ; un napht-1-yle ou un napht-2-yle ;
- R_1, R_6, R_7, R_8 et R_{11} sont tels que définis ci-dessus pour (I) ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Tout particulièrement, on préfère les composés de formule :



(I'a)

dans laquelle :

- R_{1a} représente un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 2, 4, 6-trichlorophényle ou un quinolin-2-yle ;
- R_{2a} est tel que défini ci-dessus pour (Ia) ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Plus particulièrement, on préfère les composés de formule (I'a) dans laquelle R_{2a} est un phényle non substitué ou substitué en position méta ou en position para par R_{11}.

De manière toute particulière, on préfère les composés de formule (I), (Ia) ou (I'a) présentant une isomérie (R,R) sur les atomes de carbone marqués C*.

Dans la description et dans les revendications on utilise les abréviations suivantes:

Me : méthyle
Et : éthyle
iPr : isopropyle
nBuOH : n-butanol
iPrOH : isopropanol
EtOH : éthanol
MeOH : méthanol
Et_2O : éther : éther diéthylique
DMF : diméthylformamide
DCM :dichlorométhane
THF : tétrahydrofurane
AcOH : acide acétique
AcOEt : acétate d'éthyle
DIPEA : diisopropyléthylamine
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DCC : 1,3-dicyclohexylcarbodiimide
DCU : dicyclohexylurée
NSuOH : N-hydroxysuccinimide
NSu : succinimido
NBS : N-bromosuccinimide
Fmoc : Fluorénylméthoxycarbonyle
Boc : *tert*-butoxycarbonyle
$(Boc)_2O$: dicarbonate de ditertiobutyle
NEt_3 : triéthylamine
Bn : benzyle
Pd/C : palladium sur charbon
Sephadex® LH 20 : commercialisée par PHARMACIA
Sephadex® G 25 : commercialisée par PHARMACIA
Alcalase® : subtilisine Carlsberg, commercialisée par NOVO (Danemark)

Pénicilline Amidase : Pénicilline amidohydrolase, commercialisée par Sigma

BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium

K_2CO_3 : carbonate de potassium

K_2SO_4 : sulfate de potassium

$KHSO_4$: hydrogénosulfate de potassium

$KHSO_4/K_2SO_4$: solution de 16,66 g de $KHSO_4$ et 32,32 g de K_2SO_4 dans 1 l d'eau

NaCl : chlorure de sodium

Na_2SO_4 : sulfate de sodium

$MgSO_4$: sulfate de magnésium

NaOH : soude

NH_4OH : ammoniaque

HCl : acide chlorhydrique

TFA : acide trifluoroacétique

éther chlorhydrique : solution saturée de gaz chlorhydrique dans l'éther diéthylique

mPa.s : milli Pascal/seconde

F : point de fusion

TA : température ambiante

RMN : résonance magnétique nucléaire

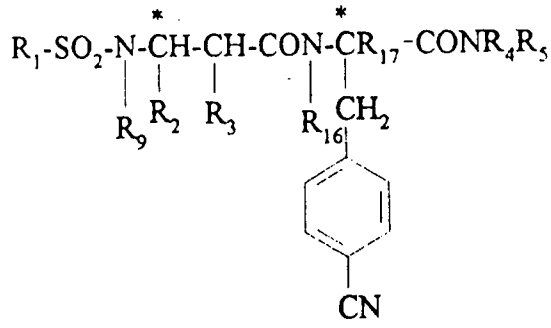
DMSO : diméthyl sulfoxyde

δ : déplacement chimique

s : singulet ; se : singulet élargi ; sd : singulet dédoublé ; d : doublet ; dd : doublet dédoublé ; t : triplet ; te : triplet élargi ; qd : quadruplet ; qt : quintuplet ; mt : multiplet ; m : massif

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I) et leurs sels. Ce procédé, appelé procédé 1, est caractérisé en ce que :

a1) on traite un composé de formule :



(II)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_9, R_{16}, R_{17} et C* ont les définitions données ci-dessus pour (I), sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, avec un alcool de formule R-OH dans laquelle R représente un (C_1-C_4)alkyle, en milieu acide, pour former un imidate intermédiaire sur lequel on fait réagir une amine de formule HNR_7R_8 (III) ou une diamine de formule $H_2NR_6R_8NH_2$ (IV) dans lesquelles R_6, R_7, R_8 ont les définitions données ci-dessus pour (I) ;

b1) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel,

c1) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

De nombreux procédés de synthèse des amidines sont décrits dans l'ouvrage "The chemistry of amidines and imidates", D.G. Neilson, Ed. Saul Pataï, Wiley ans Sons, 1975, 389-394. La préparation de certaines amidines est décrite précisément dans la demande de brevet EP 614 911 A.

La formation de l'imidate est effectuée de préférence en milieu acide fort, tandis que l'imidoester sous forme de base libre ou sous forme de sel, est mis à réagir avec l'amine (III) ou la diamine (IV) dans un solvant polaire inerte par exemple un alcool, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

On fait réagir sur l'imidate intermédiaire une amine dont la formule dépend de celle du composé (I) que l'on veut obtenir. Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_6 = H, on fait agir une amine HNR_7R_8; pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_6 = R_8 et R_7 = H, on fait réagir deux moles d'une amine de formule H_2NR_8 par mole d'imidate; pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_7 est l'hydrogène et R_6 et R_8 sont liés ensemble pour former un (C_2-C_4)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un alkyle, on fait agir une diamine de formule $H_2NR_6R_8NH_2$.

La plupart des amines (III) et des diamines (IV) sont connues et les produits nouveaux peuvent être préparés en appliquant des principes et méthodes bien connus de l'homme du métier. Par exemple, pour les dérivés dans lesquels R_{14} est un

imidazolyle, on se réfèrera au brevet US 3,881,016 et à la publication Synth. Communic. 1987, 17 (21), 223-227.

Les composés de formule (I) dans laquelle R_{14} représente NH_2 ou alkylamino peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule (I) dans laquelle R_{14} contient un groupe t-butoxy-carbonylamino, lui-même obtenu selon Synth. Commun. 1990, 20 (16), 2559-2564.

On peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle R_{14} représente un groupe guanidino, substitué ou non, par action sur le composé de formule (I) dans laquelle $R_{14} = NH_2$, d'un composé de formule :

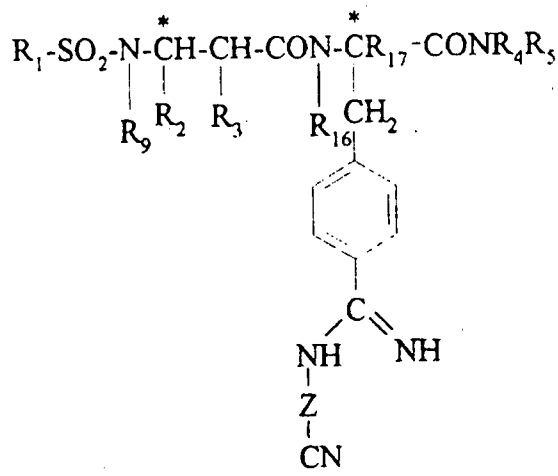
$$H_2N\text{-}C(=NT)\text{-}Y$$

dans lequel T représente H ou $(C_1\text{-}C_4)$alkyle et Y représente un nucléofuge, tel que SO_3H, par exemple , l'acide aminoiminométhane sulfonique (dans les conditions décrites dans Tetrahedron Letters, 1988, 3183-3186) ou l'acide N-méthylaminoiminométhane sulfonique (obtenu selon le procédé décrit dans J. Org. Chem., 1986, 51(10), 1882).

L'action d'une amine (III) de formule H_2NR_8 en excès sur l'imidate résultant de la réaction de ROH sur un composé de formule (II) conduit à la formation d'un mélange de 2 composés de formule (I) : pour l'un $R_6 = R_7 = H$ et pour l'autre $R_6 = R_8$ et $R_7 = H$.

Les composés de formule (I) dans laquelle R_6 et R_8 ensemble forment un $(C_2\text{-}C_4)$alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un $(C_1\text{-}C_4)$alkyle peuvent être préparés de façon connue en soi, par action d'une diamine $H_2N\text{-}R_6R_8\text{-}NH_2$ sur l'imidoester ou éventuellement par action de la même diamine dont l'une des fonctions est protégée par un groupement labile (tel que Boc ou Fmoc par exemple) qui sera éliminé avant cyclisation.

On peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle R_{14} représente un dihydroimidazole par action d'un alcool en milieu acide sur un composé de formule:



(II')

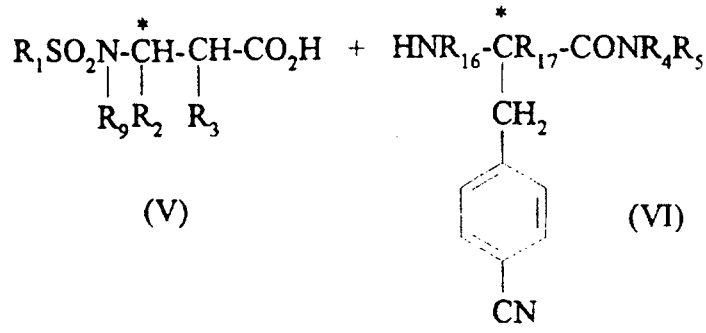
pour former un imidate intermédiaire, que l'on fait réagir sur une amine appropriée selon les méthodes habituelles.

Les nitriles de formule (II) sont préparés en utilisant les méthodes classiques de la chimie des peptides, par exemple celles décrites dans The Peptides Ed. E. Gross et J. Meienhofer, Academic Press, 1979, 1, 65-104. Des méthodes connues permettent d'effectuer des couplages peptidiques sans racémisation des atomes de carbone de chaque aminoacide constitutif ; de plus, les β-alanines β-substituées pour lesquelles le carbone chiral n'est pas adjacent au groupe carboxyle sont réputées ne pas subir de racémisation (Ann. Rev. Biochem., 1986, 55, 855-878). Par ailleurs, la demande de brevet EP 236 163 décrit des procédés permettant de conserver la chiralité de chaque aminoacide.

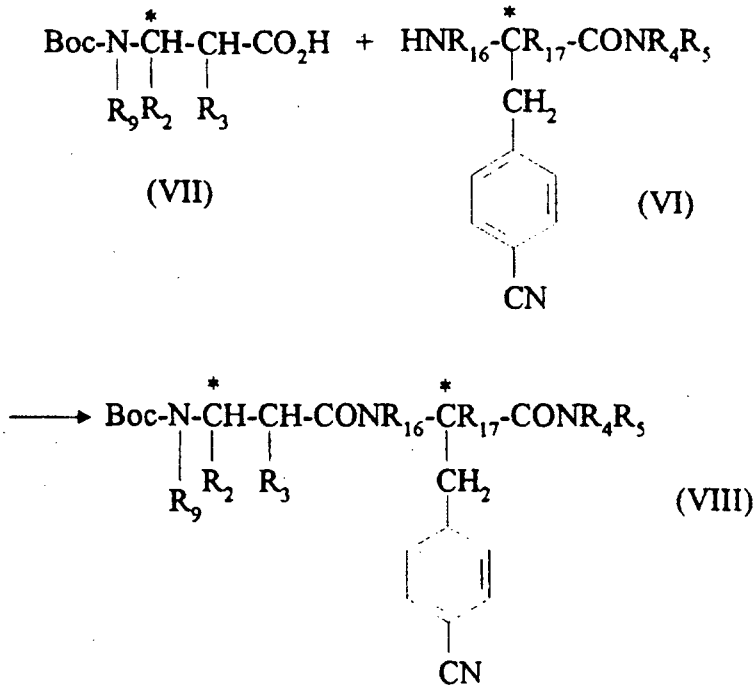
En général les réactions de couplage entre les 2 aminoacides ont lieu à des températures comprises entre 0°C et 40°C dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, en présence d'un agent de couplage et d'au moins un équivalent d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-éthylmorpholine ou la diisopropyléthylamine.

Ainsi la préparation d'un nitrile de formule (II) peut être réalisée selon l'une des voies de synthèse ci-après.

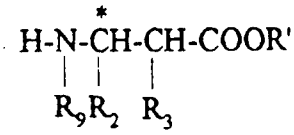
SCHEMA 1 : Voie 1



SCHEMA 2 : Voie 2



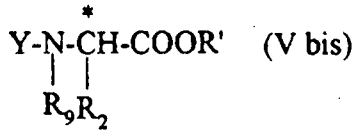
Pour préparer un composé de formule (V), utile dans la voie 1, le radical R_1SO_2 est introduit de façon classique par action d'un halogénure de sulfonyle de formule : R_1SO_2Hal dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus pour (I) et Hal représente un halogène, de préférence le chlore, sur un composé de formule :



(X)

dans laquelle R_2, R_3, R_9 ont les significations données ci-dessus pour (I) et R' représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle

On peut également préparer un composé de formule (V) dans laquelle R_3 est l'hydrogène en 2 étapes : tout d'abord on prépare un composé de formule :



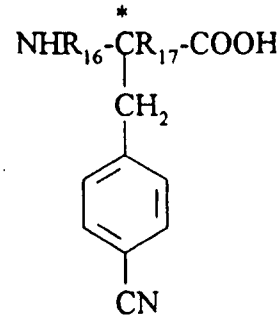
(V bis)

dans laquelle Y représente R_1SO_2 ou un groupe protecteur tel que Boc ou Fmoc, puis on allonge la chaîne carbonée d'un atome en utilisant des méthodes connues, puis si nécessaire on élimine le groupe protecteur et on fait réagir un halogénure de sulfonyle de formule R_1SO_2Hal et enfin on élimine le groupe R', si celui-ci est différent de H.

Ce mode opératoire est approprié par exemple lorsque R_2 et R_9 sont liés ensemble et constituent un (C_3-C_5)alkylène non substitué ou substitué par R_{12} ou un C_2-C_4 alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{12}.

Les halogénures de sulfonyle sont connus ou préparés par des méthodes connues.

Les composés de formule (VI) sont préparés par action d'une amine HNR_4R_5 sur un aminoacide de formule :



dans lequel l'amine est protégée, par exemple par un groupe Boc ou Fmoc, suivie de l'élimination du groupe protecteur.

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

Dans la séquence réactionnelle de la voie 2, l'amine est déprotégée en milieu acide (TFA) et le radical R_1SO_2 est introduit de façon classique par action d'un halogénure de sulfonyle de formule : R_1SO_2Hal dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus pour (I) et Hal représente un halogène, de préférence le chlore.

Dans la voie 1 comme dans la voie 2, l'introduction du groupe R_1SO_2 est effectuée en présence d'une base, éventuellement en milieu biphasique, en présence d'un catalyseur de transfert de phase.

Un substituant R_9 peut être introduit sur un composé de formule (II) dans laquelle R_9 = H par des méthodes connues, par exemple par action d'un halogénure de formule R_9Hal, dans laquelle Hal représente un atome d'halogène par exemple le chlore.

Les composés de formule (II) dans laquelle R_9 et R_{16} ensemble forment un groupe méthylène sont préparés par action du paraformaldehyde sur des composés de formule (II) dans laquelle $R_9 = R_{16}$ = H.

Les composés de formule (II) sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

Certains composés de formule (V), dérivés de toluènesulfonamide ou de phénylsulfonamide ont été décrits dans les publications suivantes :

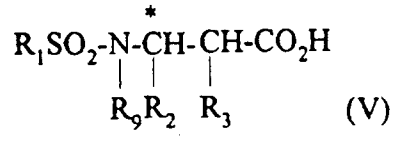
Tetrahedron, 1993, 49 (48), 11329-11340 ;

Centralblatt, 1929, II, 1398 ;

J. Org. Chem., 1978, 43 (23), 4438-4441 ;

J. Org. Chem., 1966, 31 (7), 2385-2386.

Ainsi les composés de formule :



(V)

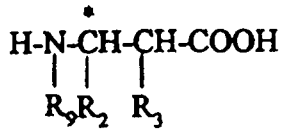
dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_9 et C* sont tels que définis pour (I) ;

étant entendu que :

- lorsque R_1 représente phényle ou p-tolyle et R_3 représente l'hydrogène, alors R_2 et R_9 ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés, ne représentent ni pyrrolidinyle, ni 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, et,
- lorsque R_1 représente p-tolyle et R_9 représente l'hydrogène, alors R_2 ne représente par un phényle non substitué ;

sont nouveaux et font partie de l'invention.

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_9 et R_{11} ensemble forment un groupe méthylène ou éthylène, on prépare d'abord un béta-aminoacide de formule (XIII)



(XIII)

dans laquelle R_9 et R_{11} forment un groupe méthylène ou éthylène en utilisant des méthodes connues, par exemple celle décrite dans J. Org. Chem., 1987, 52, 616-622.

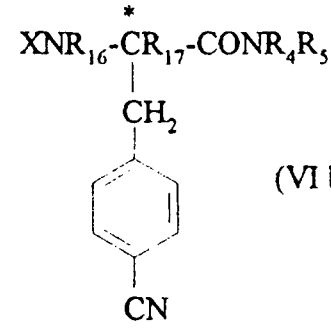
Pour préparer un béta-aminoacide de formule (XIII) dans laquelle R_3 et R_{11} forment ensemble un groupe méthylène ou éthylène, on utilise des méthodes connues. Ainsi on prépare l'ester méthylique de l'acide 1-aminoindane-2-carboxylique en 3 étapes à partir de l'indan-1-one : selon J. Med. Chem., 1970, 650, l'action du carbonate de méthyle en présence d'hydrure de sodium permet d'obtenir l'ester méthylique de l'acide (1-oxo)indane-2-carboxylique, puis, selon J. Heterocycl. Chem., 1974, 11, 982, on prépare l'ester méthylique de l'acide 1-hydroxyiminoindan-2-carboxylique, enfin l'hydroxylamine est réduite, en amine en présence d'un catalyseur.

L'acide 1-amino-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2-carboxylique peut être préparé en suivant la méthode décrite dans J. Chromatogr., A 1994, 676, 297-302.

Alternativement selon un autre procédé, lorsque le groupement amidine $C(=NR_6)NR_7R_8$ ne comprend pas de fonction susceptible de réagir dans une étape ultérieure dans les conditions du couplage peptidique, on peut préparer un dérivé d'aminoacide comportant le groupement amidine à partir du dérivé correspondant comportant un groupe cyano, et effectuer ensuite les couplages nécessaires pour obtenir un composé selon l'invention.

Ainsi selon un aspect ultérieur, la présente invention a pour objet un autre procédé pour la préparation d'un composé de formule (I), appelé procédé 2, caractérisé en ce que :

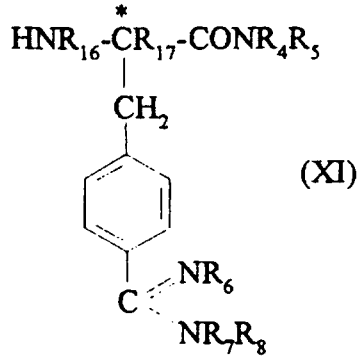
a2) on traite un composé de formule :



(VI bis)

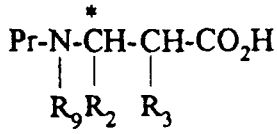
dans laquelle X représente l'hydrogène ou un groupe Boc et R_4, R_5 et C* sont tels que définis pour (I), sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, avec un alcool de formule R-OH dans laquelle R représente un (C_1-C_4)alkyle, en milieu acide, pour former un imidate intermédiaire sur lequel on fait réagir une amine de formule HNR_7R_8 (III) ou une diamine de formule $H_2NR_6R_8NH_2$ (IV) dans lesquelles R_6, R_7, R_8 ont les définitions données ci-dessus pour (I) :

b2) on effectue le couplage du composé ainsi obtenu de formule :



(XI)

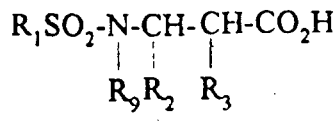
- soit avec un composé de formule :



(XII)

dans laquelle R_2, R_3 et R_9 sont tels que définis pour (I) et Pr représente un groupement protecteur, par exemple Boc ou Fmoc puis, après déprotection de l'amine en milieu acide, on fait agir un halogènure de sulfonyle de formule R_1SO_2Hal dans laquelle R_1 est tel que défini pour (I) et Hal représente un halogène, par exemple le chlore ;

- soit avec un composé de formule :



(V)

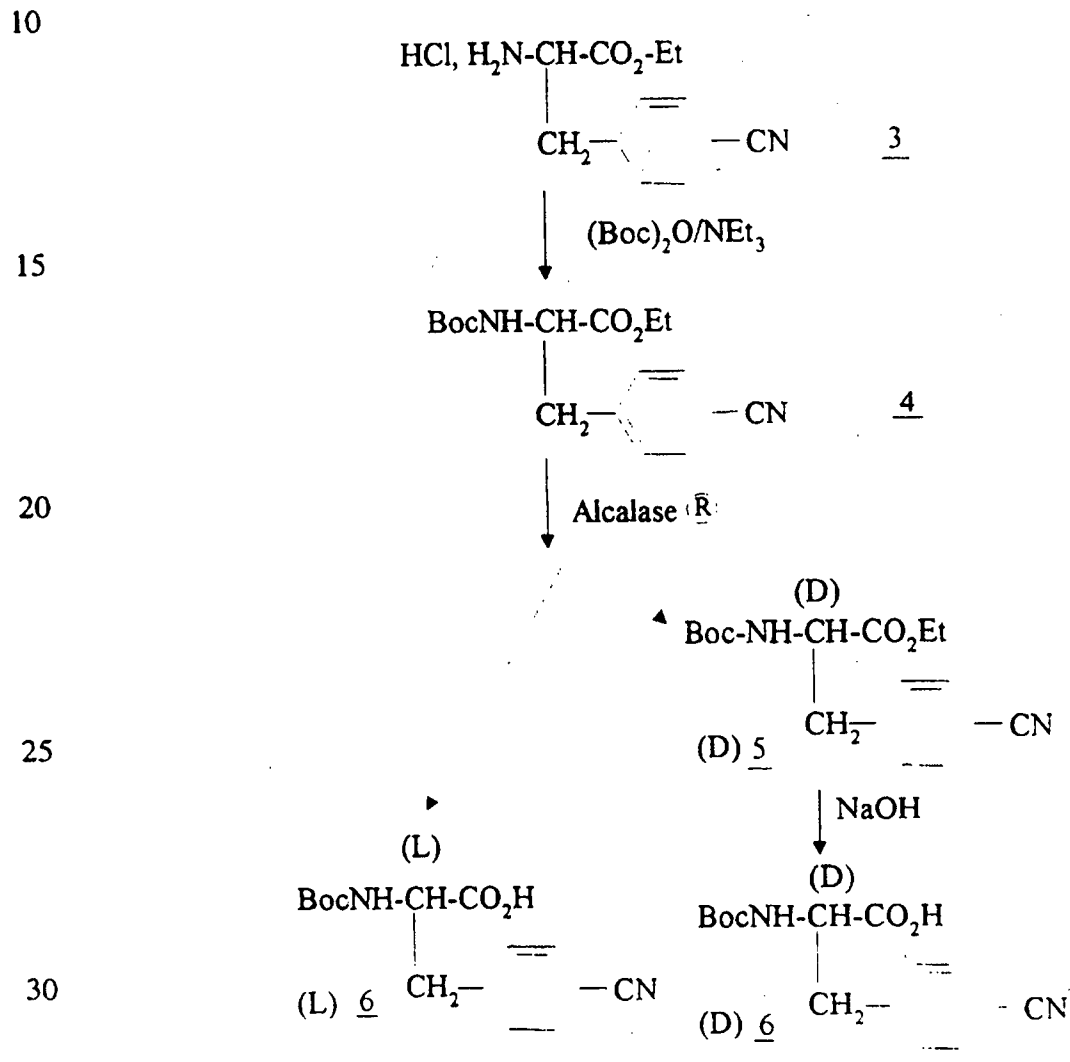
dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_9 sont tels que définis pour (I) :

c2) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel;

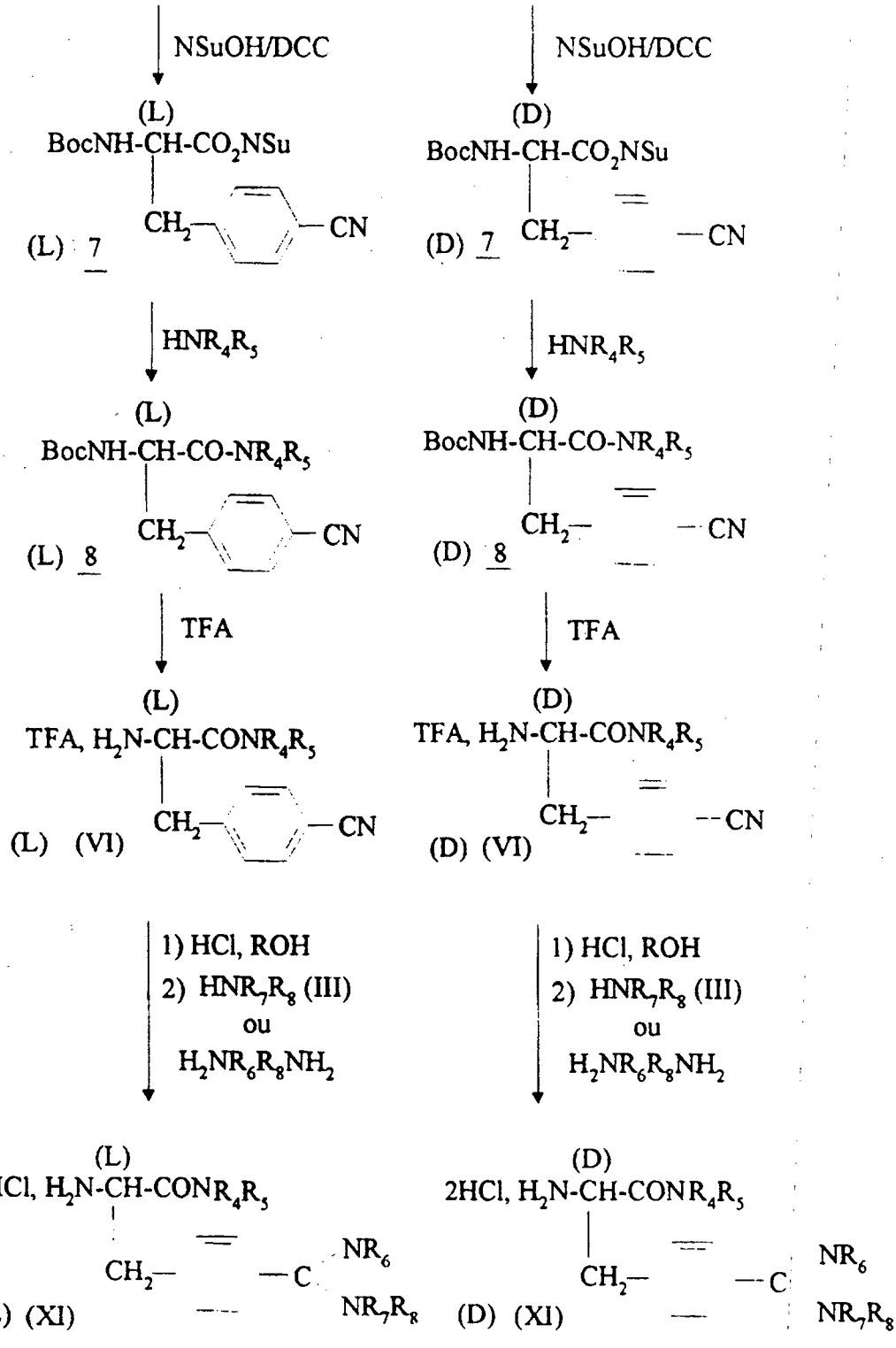
d2) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

Les composés de formule (VI) et (XI) sous forme optiquement pure peuvent être obtenus à partir d'un ester, par exemple, l'ester éthylique de la 4-cyanophénylalanine racémique selon le schéma réactionnel décrit ci-après :

SCHEMA 3



BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

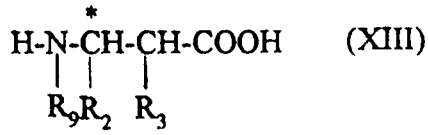


L'ester éthylique de la 4-cyanophénylalanine racémique est décrit dans la demande de brevet EP 614 911 A. La protection de la fonction amine de ce composé est réalisée de façon classique, par action de $(Boc)_2O$ en présence de triéthylamine. L'action d'une enzyme, l'Alcalase®, sur le composé 4 ainsi obtenu

permet d'hydrolyser sélectivement la fonction ester de l'aminoacide de configuration (L) et d'isoler ainsi chacun des composés 5 et 6 sous forme optiquement pure (Synthesis, 1983, 1041-1043).

Le composé de configuration (L) est isolé sous forme acide : (L) 6. Le composé de configuration (D) est isolé sous forme d'un ester éthylique : (D) 5 ; ce dernier est hydrolysé par la soude pour obtenir la forme acide : (D) 6. Chacun des 2 composés de formule 6 est ensuite traité par la N-hydroxysuccinimide dans un solvant inerte tel que le DMF ou le dioxane, en présence d'un agent de couplage tel que le DCC pour obtenir un composé de formule 7. L'action d'une amine HNR_4R_5, suivie de l'action de l'acide trifluoroacétique permet de préparer les composés de formules (L) (VI) et (D) (VI) ; on effectue ensuite les réactions classiques décrites ci-dessus pour obtenir les amidines souhaitées de formule (L) (XI) et (D) (XI).

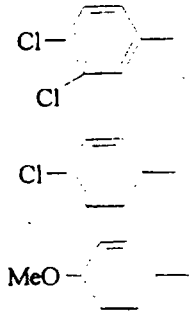
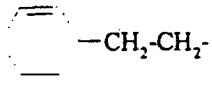
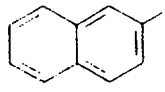
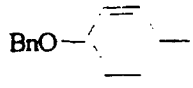
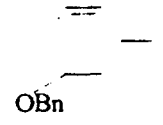
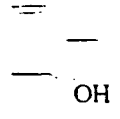
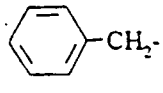
Les béta-aminoacides de formule XIII :



(XIII)

ou les esters aliphatiques correspondants sont connus ou peuvent être préparés par différentes méthodes par exemple selon J. Am. Chem., 1936, 58, 299. Un mode de préparation particulier des beta-aminoacides consiste à effectuer un allongement de chaîne à partir d'un alpha-aminoacide selon Tetrahedron, 1994, 50, 9457-9470 ou selon J. Chem. Soc., Perkin Transact. II, 1977, 370.

Plus précisément, la préparation de certains beta-aminoacides de formule (XIV) $H_2N\text{-}CH(R_2)\text{-}CH_2\text{-}COOH$ est décrite dans les publications ou brevets cités ci-après.

R_2	Référence
	(R, S) : commercial (R) : Ber. 1910, 43, 2020 (S) J. Org. Chem., 1991, 56, 5883 J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1993, 1153
	Heterocycles, 1989, 28, 1015 Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 1079
	Heterocycles, 1978, 1277-1285
	Tetrahedron, 1987, 43, 3509-3517
	EP-355819
	Tetrahedron Lett., 1988, 29, 6465
	Heterocycles, 1989, 28, 1015
	J. Agric. Food Chem., 1977, 25, 965
	Tetrehedron, 1994, 50 (31), 9457-9470 Tétrahedron Lett., 1990, 31, 5153-5156

Les composés (I) dans lesquels R_2 et R_9 sont liés ensemble et constituent un C_3-C_5 alkylène non substitué ou substitué par R_{12} sont préparés à partir de composés de formule (XIII) connus ou préparés par des méthodes connus.

Pour obtenir des composés optiquement purs de formule (XIII) ou (XIV), on peut par exemple utiliser un ester de menthol selon la technique décrite dans Tetrahedron Lett., 1988, 29, 6465-6466 ; on peut également utiliser un sel de quinine ou de quinidine selon Chem. Ber., 1910, 43, 2020, ou bien le dérivé phénylacétamido du composé de formule (XIV) sous forme racémique peut être utilisé pour une résolution enzymatique avec une pénicilline amylase (Synlett, 1993, 339). On peut également mettre en oeuvre des synthèses énantiosélectives : Tetrahedron, 1994, 50, 9517 ; Aldrichimica, Acta, 1994, 27 (1), 3.

Pour préparer un alpha-hydroxy-beta-aminoacide, on peut utiliser la méthode décrite dans Bull. Soc. Chim., France, 1940, 7, 593-603.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs B_1 de la bradykinine a été mesurée sur des suspensions de membranes de cellules MRC5 en utilisant une technique proche de celle décrite par K.H. Schneck et al., dans Eur. J. Pharmacol., 1994, 266, 227-282. Dans ce test, l'affinité de [des-Arg^9] bradykinine est comprise entre 10^{-6}M et 10^{-7}M, celle de la [des-Arg^{10}]kallidine est 2.10^{-9}M ; et les composés de l'invention présentent une affinité allant jusqu'à 10^{-10}M.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs B_2 de la bradykinine a été mesurée sur des suspensions de membranes de cellules MRC5 selon une technique proche de celle décrite par D.G. Sawutz et al., dans Eur. J. Pharmacol., 1992, 227, 309-315. Dans ce test, l'affinité de la bradykinine est voisine de 10^{-9}M et celle des composés de l'invention varie autour de 10^{-6}M ou 10^{-7}M.

La toxicité des composés selon l'invention est compatible avec leur utilisation thérapeutique.

Les composés selon l'invention pourront être utiles pour le traitement ou la prévention de nombreuses pathologies, en particulier les pathologies de l'inflammation, les maladies inflammatoires persistantes ou chroniques (Drug News and Perspectives, 1994, 10(7), 603-611). A titre d'exemple, on peut citer :

l'inflammation neurogénique, la douleur (Brit. J. Pharmacol., 1993, 110, 193-198), le choc septique, l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires des articulations, les brûlures (Pain, 1993, 53, 191-197), les plaies, les maladies des voies respiratoires, par exemple les rhinites d'origine virale ou allergique, le syndrome de réponse inflammatoire systématique, l'oedème (Brit. J. Pharmacol., 1995, 114, 1005-1013), l'angiogénèse (Brit. J. Pharmacol., 1993, 109, 14-17), le diabète infectieux de type I (Abst. 14th Intern. Symp. on Kinins, C49, Denver Colorado, 10-15 Sept. 1995) l'hypertrophie ventriculaire associée au diabète, la

fibrose pulmonaire et la sclérose progressive systémique, l'entérocolite, et plus généralement toutes les pathologies bradykinine-dépendantes.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage.

L'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques comprenant comme principe actif l'un des énantiomères des composés de formule (I), l'un de leur mélange ou les sels de ceux-ci avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'un excipient convenable pour une administration par voie orale, injectable, topique ou transdermique. Les doses journalières sont fonction de la pathologie à traiter et du malade.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients convenables.

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

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

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids corporel et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

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

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

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

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycol et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

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

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

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

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

Pour une administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des lotions ou des gels par exemple.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou réservoir dans lequel le principe actif peut être en solution.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

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

Les Préparations et les Exemples suivants illustrent l'invention. Sauf indication contraire les composés sont obtenus sous forme d'un mélange de diastéréoisomères.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO deutérié contenant éventuellement du TFA, en utilisant le tétraméthylsilane comme référence. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm.

Les spectres de masse indiquent la valeur MH^+.

PREPARATIONS

Préparation 1.1

1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate.

On mélange 4,06 g d'acide 2-[N-(Boc)amino]-3-(4-cyanophényl)propionique avec 1,15 ml de pyrrolidine et 7,5 g de BOP dans 20 ml de DMF ; on laisse sous agitation 2 heures à TA en maintenant à pH = 7 par addition de NEt_3. Après évaporation à sec, on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chloroforme/méthanol (9/0,5 ; v/v). Après évaporation des solvants, le solide obtenu est traité par 20 ml de TFA dans 20 ml de DCM pendant 30 minutes à TA. On évapore les solvants, reprend à l'éther puis sèche pour obtenir 3,95 g du produit attendu.

Préparation 1.2

1-[2-Amino-3-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl)propionyl]pyrrolidine, dichlorhydrate.

On dissout 18 g de 1-[2-((N-Boc)amino)-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine dans 90 ml de DCM, ajoute 90 ml de TFA et laisse sous agitation 40 minutes à TA. Après évaporation à sec, le résidu est repris par DCM puis évaporé (2 fois). On reprend ensuite par 300 ml d'éthanol anhydre saturé en HCl à 0°C et on laisse 18 heures à +4°C. Le milieu est évaporé à sec, repris par de l'éthanol, évaporé à nouveau puis repris par du DCM et évaporé (2 fois). On obtient 23 g d'imidate intermédiaire. Le produit obtenu est dissous dans 1 litre d'éthanol anhydre et l'on ajoute en 30 minutes 4,41 g d'éthylènediamine dans 50 ml d'éthanol anhydre. Après 48 heures sous agitation à TA, on concentre le milieu puis on acidifie à pH = 2 par addition d'une solution saturée d'HCl dans du méthanol. On essore, évapore à sec, puis on reprend par de l'éther, essore et sèche pour obtenir 17,4 g du produit attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,50-3,60 : m : 6H ; 4,00 : s : 4H

4,35 : se : 1H ; 7,50 : d : 2H ; 8,15 : d : 2H ; 8,60 : se : 3H ; 11,10 : s : 2H.

Préparation 1.3

1-[2-Amino-3-(4-(N^1-[3-(diméthylamino)propyl]amidino) phényl)propionyl]pyrrolidine, tris-trifluoroacétate.

A) 1-[2-Amino-3-(4-(N^1-[3-(diméthylamino)propyl]amidino) phényl)propionyl]pyrrolidine, trichlorhydrate.

On dissout 809 mg de 1-[2-amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine trifluoroacétate dans 50 ml de méthanol saturé en acide chlorhydrique à 0°C et on laisse une nuit au réfrigérateur. Après évaporation à sec, l'imidate formé est repris par du toluène, puis le milieu est évaporé et le résidu est séché sous vide sur de la potasse. Le produit obtenu est dissous dans 75 ml de méthanol anhydre et on ajoute lentement 570 µl de N-(diméthyl)propane-1,3-diamine en solution dans 15 ml de méthanol anhydre. Après 3 heures sous agitation à TA, on évapore à sec puis le résidu est dissous dans 30 ml de méthanol en ajoutant 5 ml d'HCl 4N dans du dioxane et on évapore à sec.

B) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-(N^1-[3-(diméthylamino)propyl]amidino) phényl)propionyl] pyrrolidine, dichlorhydrate.

Le produit brut obtenu à l'étape précédente est dissous dans 10 ml de dioxane et 10 ml d'eau. On ajoute de la triéthylamine pour atteindre pH = 8,3 puis 600 mg de $(Boc)_2O$ et on laisse sous agitation à TA pendant 15 heures. Le milieu est dilué par de l'eau, lavé 2 fois à l'éther, acidifié à pH = 1,5 par addition d'HCl 1 N puis lavé au DCM. On porte à pH = 7 par addition de soude 1 N et on évapore à sec. Le résidu est repris dans du DCM, on filtre l'insoluble puis on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chloroforme/méthanol (85/15 à 80/20 ; v/v). On obtient 560 mg du produit attendu.

C) 1-[2-Amino-3-(4-(N^1-[3-(diméthylamino)propyl]amidino) phényl)propionyl]pyrrolidine, tris-trifluoroacétate.

On mélange 550 mg du composé de l'étape B avec 15 ml de DCM et 15 ml de TFA et on laisse 45 minutes sous agitation à TA. Après évaporation à sec, le résidu est dissous dans l'isopropanol, on évapore à nouveau à sec, reprend 2 fois par de l'éther. On décante puis sèche sous vide en présence de potasse. On obtient 380 mg du composé attendu.

Préparation 1.4

1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]-2,5-diméthyl-2,5-dihydropyrrole, trifluoroacétate.

A) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]-2,5-diméthyl-2,5-dihydro-pyrrole.

On mélange 2,1 g d'acide 2-[(N-Boc)amino]-3-(4-cyanophényl)propionique avec 0,715 g de 2,5-diméthyl-2,5-dihydropyrrole dans 10 ml de DMF, on ajoute 3,9 g de BOP et on ajuste à pH = 7 par addition de NEt_3. Après 18 heures sous agitation à TA, on évapore à sec, puis on reprend par AcOEt, lave par une solution de $NaHCO_3$, par $KHSO_4/K_2SO_4$, par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4 puis évapore. On reprend par un mélange éther/hexane puis sèche sur Na_2SO_4. On obtient 1,4 g du composé attendu.

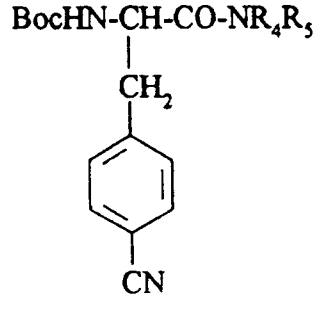
RMN : (DMSO + TFA) 1,15-1,25 : m : 6H ; 1,30 : s : 9H ; 2,9-3,1 : m : 2H; 4,3-4,6 : m : 1H ; 4,6-4,75 : m : 1H ; 4,9-5,1 : m : 1H ; 5,75-5,9 : m : 2H ; 7,5 : d : 2H ; 7,9 : d : 2H.

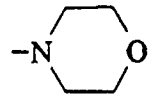
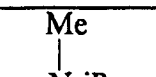
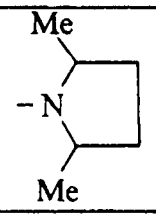
B) 1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]-2,5-diméthyl-2,5-dihydropyrrole, trifluoroacétate.

On dissout le composé de l'étape précédente dans 5 ml de DCM, on ajoute 5 ml de TFA puis on laisse sous agitation 40 minutes à TA. On évapore à sec, reprend par DCM et évapore (3 fois) puis on reprend par un mélange éther/hexane. On essore puis sèche sur Na_2SO_4 pour obtenir 1,5 g du produit attendu.

En procédant comme dans la Préparation 1.4, étape A ci-dessus, on prépare les composés décrits dans le tableau ci-après :

TABLEAU 1



Préparation	-NR_4R_5	RMN (DMSO + TFA)
1.5		1,20 : s : 9H ; 2,75-2,95 : mt : 2H ; 3,30-3,60 : m : 8H ; 4,60 : mt : 1H ; 7,40 : d : 2H ; 7,70 : d : 2H
1.6		0,8-1,2 : m : 6H ; 1,3 : s : 9H ; 2,7-3 : m : 5H ; 4-4,8 : m : 2H ; 7,5 : d : 2H ; 7,8 : d : 2H
1.7		0,8-1,1 : m : 6H ; 1,15 : s : 9H ; 1,5-2,1 : m : 4H ; 2,7-2,9 : m : 2H ; 3,6-4 : m : 2H ; 4,1-4,4 : m : 1H ; 7,4 : d : 2H ; 7,7 : d : 2H

Préparation 1.8

1-[2-N-méthylamino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate.

A) Acide 2-(N-Boc-N-méthyl)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

On dissout 1,16 g d'acide 2-[N-Boc-amino]-3-(4-cyanophényl)propionique dans 20 ml de THF, on ajoute à 0°C 2 ml d'iodure de méthyle puis, par petites portions, 360 mg d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile. On laisse sous agitation une nuit à TA. Le milieu réactionnel est dilué par AcOEt puis on ajoute de l'eau et amène à pH = 2,5 par HCl 1N. La phase organique est décantée puis lavée par de l'eau, une solution saturée de NaCl, puis séchée sur Na_2SO_4 et évaporée. Le résidu est repris par un mélange Et_2O-hexane (1/1 ; v/v). La poudre formée est filtrée et séchée pour donner 1,11 g du composé attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 1,20 : sd : 9H ; 2,55 : sd : 3H ; 2,90-3,25 : m : 2H ; 4,50-4,80 : m : 1H ; 7,30-7,70 : m : 4H.

B) 1-[2-(N-Boc-N-méthyl)amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine.

On mélange sous agitation 1,10 g du composé de l'étape précédente, 0,35 ml de pyrrolidine et 1,78 g de BOP dans 15 ml de DMF, on ajuste à pH = 6 par addition de DIPEA. Après 2 heures et demie sous agitation, on extrait par AcOEt puis on lave la phase organique par NaOH 0,25 N, HCl 0,25 N, H_2O puis une solution saturée de NaCl. La cire épaisse formée prend en masse après quelques jours à +4°C. On obtient 1,25 g du composé attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 1,10 : sd : 9H ; 1,60-1,85 : m : 4H ; 2,60 : sd : 3H ; 2,75-3,40 : m : 6H ; 4,80-5,10 : m : 1H ; 7,25-7,70 : m : 4H.

C) 1-[2-N-méthylamino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate.

0,72 g du composé de l'étape précédente sont placés dans 12 ml de TFA et 12 ml de DCM. Après 40 minutes sous agitation à TA, le milieu réactionnel est concentré sous vide puis évaporé avec du DCM. On obtient 0,75 g du composé attendu sous forme d'une cire épaisse.

Préparation 1.9

N,N-Diéthyl-[2-amino-3-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl)]propionamide, dichlorhydrate.

On prépare le N-N-diéthyl-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)]propionamide en procédant selon le mode opératoire décrit à la Préparation 1.4, étape A. Le produit attendu est ensuite obtenu en suivant le mode opératoire décrit à la Préparation 1.2.

Préparation 1.10

Ester éthylique de l'acide 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

26 g de Boc_2O en solution dans 100 ml de DCM sont ajoutés progressivement à une solution de 25,5 g du chlorhydrate d'ester éthylique de l'acide 2-amino-3-(4-cyanophényl) propionique et 13,9 ml de NEt_3 dans 400 ml de DCM. Après 6 heures d'agitation à TA le milieu réactionnel est lavé par une solution $KHSO_4/K_2SO_4$, par une solution saturée de $NaHCO_3$, par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du DCM, le résidu est trituré dans l'heptane pour donner 29 g de poudre blanche.

Préparation 1.11

Ester éthylique de l'acide (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique : composé B et acide (S) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique : composé A.

Un mélange de 24 g du produit obtenu ci-dessus et 8,4 g de $NaHCO_3$ dans 900 ml d'AcOEt et 500 ml H_2O est traité par 2 ml d'Alcalase® pendant 24 heures à TA. Les 2 phases sont décantées ; la phase AcOEt est relavée par 100 ml d'un solution à 10 % de $NaHCO_3$ qui est jointe à la première phase aqueuse et la phase aqueuse est relavée par 100 ml d'AcOEt jointes à la première phase AcOEt. La phase AcOEt ainsi obtenue est séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée à sec ; on obtient 12,45 g de composé B

$\alpha_D^{25} = +8,8°$ (c = 1 ; MeOH)

La phase aqueuse est reprise avec de l'AcOEt et on amène à pH = 2,5 par HCl 6N. AcOEt est décanté, relavé par une solution $KHSO_4/K_2SO_4$, par une solution saturée NaCl, séché sur Na_2SO_4 et évaporé à sec, on obtient 10,1 g du composé A.

α_D^{25} = +8,8° (c = 1 ; MeOH)

Préparation 1.12

1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate, isomère (S).

A) Ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl) propionique, isomère (S).

On dissout dans 100 ml de dioxane 9,85 g d'acide 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique, isomère (S) et 4,14 g de NSuOH et on ajoute lentement 8,5 g de DCC en solution dans 30 ml de dioxane à TA puis on laisse sous agitation 8 heures à TA. On filtre le DCU et le lave à l'acétone. Après évaporation à sec du filtrat, le résidu est dissous dans l'acétone puis on abandonne une nuit à TA. Le DCU restant qui a précipité est éliminé puis le filtrat est évaporé à sec, trituré dans Et_2O puis essoré, lavé par Et_2O et séché. On obtient 11,5 g du composé attendu,

α_D^{25} = -29,7° (c = 1, MeOH)

B) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, isomère (S).

On place 11 g du composé de l'étape précédente dans 150 ml d'acétonitrile et 20 ml de DMF et on ajoute en 10 minutes 2,5 ml de pyrrolidine dans 30 ml d'acétonitrile. On laisse sous agitation 2 heures à TA puis on abandonne une nuit à TA. On évapore à sec, reprend par AcOEt puis on ajoute un tampon $KHSO_4/K_2SO_4$. On extrait par AcOEt puis lave par une solution saturée de $NaHCO_3$ puis une solution saturée de NaCl ; on sèche sur Na_2SO_4 puis on évapore à sec. Le résidu est trituré dans Et_2O, essoré, lavé par Et_2O et séché. On obtient 6,95 g du composé attendu,

α_D^{25} = +26° (c = 1, MeOH)

C) 1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate, isomère (S).

On dissout 6,75 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml de DCM et on filtre l'insoluble. On ajoute 50 ml de TFA et on laisse sous agitation pendant 45 minutes. On évapore à sec, redissout dans l'isopropanol, évapore à sec à nouveau puis on triture dans Et_2O, essore, lave par Et_2O et sèche sur Na_2SO_4. On obtient 6,13 g du composé attendu, F = 193-196°C.

α_D^{25} = +51° (c = 1 ; MeOH)

Préparation 1.13

1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate, isomère (R).

A) Acide (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

A 12,18 g du composé B de la Préparation 1.11, en solution dans 180 ml de MeOH, on ajoute 43 ml de solution NaOH 1N et agite 1 heure à TA. Puis on additionne 43 ml de solution HCl 1N et évapore 150 ml de méthanol puis on reprend dans de l'AcOEt, et on lave par de l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On obtient 11 g de composé attendu. Après cristallisation par un mélange Et_2O/heptane.

α_D^{25} = -9,5° (c = 1 ; MeOH)

B) Ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

A 10 g de l'acide obtenu ci-dessus dissous dans 10 ml de dioxane, on ajoute 4,2 g de NSuOH puis en 20 minutes on ajoute 8,62 g de DCC dissous dans 30 ml de dioxane. Après 1 nuit d'agitation à TA la DCU formée est filtrée, lavée par du dioxane. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu trituré dans de l'éther pour donner un solide qui est filtré et séché. On obtient 12,09 g du composé attendu.

α_D^{25} = +27,1° (c = 1 ; MeOH)

C) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, isomère (R).

A 11,6 g du composé obtenu à l'étape ci-dessus dissous dans 150 ml d'acétonitrile plus 20 ml de DMF on ajoute en 10 minutes 2,6 ml de pyrrolidine dissoute dans 20 ml d'acétonitrile. Après 1 nuit d'agitation à TA, on élimine un peu d'insoluble et concentre le filtrat sous vide. Le résidu est repris dans de l'AcOEt et on lave par une solution $KHSO_4/K_2SO_4$, une solution saturée de $NaHCO_3$, une solution saturée par NaCl ; après séchage sur Na_2SO_4 l'AcOEt est évaporé sous vide et le résidu trituré dans l'éther, on obtient 9,3 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc.

α_D^{25} = -29,2° (c = H ; MeOH)

D) 1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate, isomère (R).

8,7 g de produit obtenu à l'étape précédente sont agités 35 minutes dans un mélange de 50 ml de DCM et 50 ml de TFA. Après évaporation à sec, on reprend le résidu dans de l'isopropanol et on réévapore à sec, on obtient 8,67 g du composé attendu sous forme solide.

α_D^{25} = -46° (c = 1 ; MeOH)

Préparation 1.14

1-[2-Amino-2-méthyl-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate.

A)

Un mélange de 7 g d'ester méthylique de la (D,L) alanine, 14 ml de NEt_3, 4,2 g de $MgSO_4$, 3 H_2O et 5,1 ml de benzaldéhyde dans 100 ml de dichlorométhane est agité 18 heures à TA. L'insoluble est filtré, le filtrat concentré sous vide et le résidu repris dans un mélange éther-eau ; l'éther est décanté, relavé à l'eau puis par une solution saturée de NaCl, sèché sur Na_2SO_4 et évaporé. On obtient 8,3 g du composé attendu sous forme d'huile.

B)

A 2,29 g du produit de l'étape précédente dissous dans 60 ml de THF on ajoute à -70°C 13,2 ml de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (1M dans le THF) en 20 minutes. Après 30 minutes on ajoute en 15 minutes 2,35 g de 4-bromométhylbenzonitrile dissous dans 15 ml de THF, puis on laisse remonter doucement la température. Après 3 heures et demie le milieu réactionnel est repris dans AcOEt et on lave par de l'eau, par une solution saturée de NaCl. Après séchage et évaporation d'AcOEt, on obtient 3,6 g du composé attendu sous forme d'huile.

C)

Le composé de l'étape ci-dessus est repris dans 60 ml d'éther plus 60 ml d'HCl 1N et on agite 18 heures à TA. La phase aqueuse est décantée, mise au contact d'AcOEt et on amène à pH = 10 par NaOH 10N ; AcOEt est décanté, relavé par H_2O, une solution NaCl saturée, séché, évaporé. On obtient 2,20 g du composé attendu sous forme d'huile.

D)

A 2,18 g du composé de l'étape ci-dessus dissous dans 10 ml de dioxane on ajoute à 10°C en 10 minutes 2,42 g de Boc_2O dissous dans 10 ml de dioxane ; puis on agite 1 nuit à TA puis 3 heures à 40°C. Le milieu réactionnel est repris dans

AcOEt que l'on lave à l'eau, puis par une solution saturée de NaCl, que l'on sèche puis évapore pour donner une huile utilisée directement dans l'étape suivante.

E)

Le produit de l'étape précédente est dissous dans 10 ml de méthanol et on ajoute 2,4 ml de solution KOH 8,36 N et agite 1 nuit ; on rajoute 2,4 ml de la solution KOH et porte à reflux 1 heure. Le milieu réactionnel est refroidi, repris par un mélange eau-éther ; la phase aqueuse est décantée, reprise avec de l'AcOEt et on amène à pH = 2 par HCl 1N. AcOEt est décanté, relavé par H_2O, par une solution NaCl saturée, séché au Na_2SO_4 puis évaporé. On obtient 0,99 g du composé attendu après chromatographie sur silice en éluant par chloroforme/MeOH/AcOH (94/6/0,2 ; v/v/v).

F)

A 0,98 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml de DMF on ajoute 0,30 ml de pyrrolidine, 1,55 g de BOP et de la DIPEA pour obtenir un pH de 6-7. Après 2 heures et demie d'agitation le milieu réactionnel est repris par AcOEt et on lave par H_2O, NaOH 0,2N, HCl 0,2N, H_2O, une solution NaCl saturée. Après séchage et évaporation on obtient 1,13 g du composé attendu, F = 84-87°C.

RMN (DMSO + TFA) : 1,20 : s : 3H ; 1,45 : s : 9H ; 1,60-1,90 : m : 4H ; 3,00-3,50 : m : 6H ; 7,30 : d : 2H ; 7,80 : d : 2H;

G)

1,12 g du composé de l'étape précédente sont agités 1 heure dans un mélange de 10 ml de DCM et 12 ml de TFA. Après évaporation et séchage on obtient 1,15 g du composé attendu sous forme de solide.

Préparation 2.1

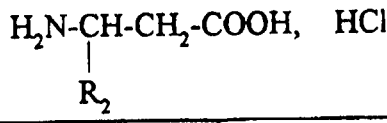
Acide 3-amino-3-(napht-2-yl)propionique, chlorhydrate.

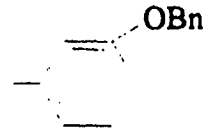
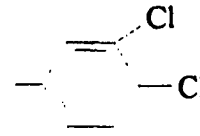
On utilise la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc., 1936, 58, 299. On mélange 15,5 g de 2-formylnaphtalène, 10,4 g d'acide malonique et 15,4 g d'acétate d'ammonium dans 150 ml d'éthanol et on chauffe à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement à TA, on essore, lave par EtOH et sèche. Le produit obtenu est dissous dans une quantité suffisante d'HCl 2N puis on filtre l'insoluble. La solution acide est concentrée par évaporation sous vide et le solide ainsi formé est recristallisé dans 20 ml de mélange AcOH/H_2O (1/1 ; v/v). On obtient 3,8 g du produit attendu.

Selon le mode opératoire décrit ci-dessus, on prépare les composés du TABLEAU 2 ci-après.

BNSDOCID <WO 9725315A1 >

TABLEAU 2



Préparations	R_2
2.2	
2.3	
2.4	
2.5	

Préparation 2.6

Acide 3-(N-Boc)amino-3-(3,4-dichlorophényl)propionique.

A partir du composé de la Préparation 2.5, on prépare le béta-aminoacide N-protégé de la façon suivante.

On dissout 10 g d'acide 3-amino-3-(3,4-dichlorophényl)propionique dans 100 ml d'eau et on ajoute 9 ml de triéthylamine, puis, progressivement, 9,3 g de $(Boc)_2O$ dans 100 ml de dioxane. Après une nuit à TA sous agitation, on concentre le milieu puis on reprend par de l'eau en ajustant à pH = 9 par addition de soude 1 N. On lave 2 fois à l'éther, reprend la phase aqueuse et acidifie à pH = 3 par addition d'HCl 1 N, on extrait par AcOEt et concentre pour obtenir 3,9 g du composé attendu, F = 128°C.

RMN (DMSO)

1,25 ppm : s : 9H ; 2,50-2,65 ppm : mt : 2H ; 4,75 ppm : q : 1H ;

7,25 ppm : d : 1H ; 7,20-7,40 ppm : m : 3H

Préparation 2.7

Chlorhydrate de l'acide 3-amino-3-(3-isopropyloxyphényl)propionique.

A) (3-isopropyloxyl)benzaldehyde.

A 12,2 g de 3-hydroxybenzaldehyde dans 100 ml de DMSO on ajoute 3,4 g de K_2CO_3 et 1,5 g de chlorure de benzyltriéthylammonium puis on ajoute en 30 minutes 10 ml d'iodure d'isopropyle en solution dans 20 ml de DMSO et on laisse une nuit sous agitation à TA. On verse sur 400 ml d'eau puis on extrait par AcOEt, lave par une solution saturée de NaCl puis sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. L'huile obtenue (14,4 g) est utilisé telle quelle à l'étape suivante.

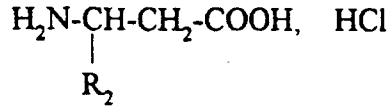
B) Chlorhydrate de l'acide 3-amino-3-(3-isopropyloxyphényl)propionique.

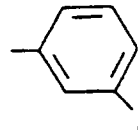
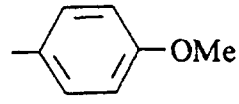
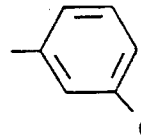
On chauffe une nuit à 80°C un mélange contenant 14 g de l'huile obtenue à l'étape précédente, 150 ml de méthoxyéthanol, 8,95 g d'acide malonique et 13,2 g d'acétate d'ammonium. Après refrodissement, on évapore à sec puis on dissout l'huile formée dans l'éthanol et 50 ml d'HCl 2N. On procède par évaporation fractionnée pour obtenir le composé attendu qui est essoré puis lavé par AcOEt. On obtient 4,56 g.

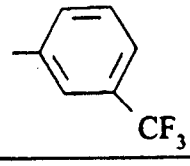
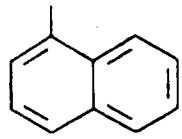
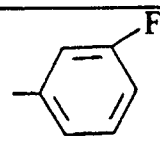
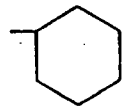
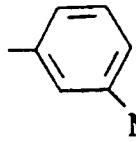
RMN (DMSO) : 1,25 : d : 6H ; 4,65 : heptuplet : 1H ; 7,20-7,55 : mt : 4H ; 9,95 : s : 1H.

En suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation ci-dessus, on prépare les composés décrits dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 3



Préparation	R_2	RMN
2.8		(DMSO) 2,85-3,15 : mt : 2H ; 3,85 : s : 3H ; 4,60 : t : 1H ; 6,95-7,45 : mt : 4H
2.9		(DMSO + TFA) 2,50-3,00 : mt : 2H ; 3,70 : s : 3H ; 4,50 : t : 1H ; 6,90 : d : 2H ;7,40 : d : 2H
2.10		(DMSO + TFA) 2,80-3,10 : mt : 2H ; 4,60 : t : 1H ; 7,30-7,60 : m : 4H

2.11		(DMSO + TFA) 2,90-3,20 : mt : 2H ; 4,75 : t : 1H ; 7,00-8,05 : mt : 4H
2.12		(DMSO + TFA) 3,00-3,20 : mt : 2H ; 5,40-5,60 : mt : 1H ; 7,50-8,30 : m : 7H
2.13		(DMSO + TFA) 2,75-3,10 : mt : 2H ; 5,60 : t : 1H ; 7,00-7,45 : m : 4H
2.14		(DMSO + TFA) 0,90-1,75 : m : 11H ; 2,40-2,70 : mt : 2H ; 3,15-3,30 : m : 1H
2.15		(DMSO + TFA) 2,25 : s : 3H ; 2,80-3,05 : mt : 2H ; 4,55 : t : 1H ;7,10-7,30 : m : 4H

Préparation 2.16

Acide 3-(N-Boc)amino-3-biphényl-4-ylpropionique.

A) Chlorhydrate de l'acide 3-amino-3-biphényl-4-yl-propionique.

On mélange 18,2 g de 4-phénylbenzaldehyde, 10,4 g d'acide malonique et 15,4 g d'acétate d'ammonium dans 150 ml de méthoxyéthanol. Après une nuit de chauffage à 80°C, on laisse refroidir puis le produit formé est lavé à l'éthanol, à l'éther, puis séché. Après un nouveau lavage à l'eau, le produit est recristallisé dans un mélange méthanol-eau avec un peu d'HCl. On obtient un mélange du produit attendu et de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 3-amino-3-biphényl-4-yl-propionique, utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) Acide 3-(N-Boc)amino-3-biphényl-4-ylpropionique.

On place le produit de l'étape précédente dans 200 ml de dioxane, on ajoute 55 ml de NaOH 2N et on laisse sous agitation à TA pendant 1 heure 40 minutes. On ajoute 13 g de Boc_2O et maintient l'agitation pendant une nuit. On filtre l'insoluble, dilue par 200 ml d'eau, lave le mélange par Et_2O puis acidifie à pH = 2,5 par addition d'HCl 2N en présence de 100 ml d'AcOEt. On extrait par AcOEt, lave par

$KHSO_4/K_2SO_4$, par une solution saturée de NaCl puis on sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec pour obtenir 11,03 g du composé attendu.

RMN (DMSO) : 1,40 : s : 9H ; 2,60-2,85 : mt : 2H ; 5,00 : qd : 1H ; 7,35-7,80 : mt : 10H ; 12,30 : se : 1H.

Préparation 2.17

Ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide 3-(N-Boc)amino-3-biphényl-4-ylpropionique.

3,41 g de l'acide décrit à la Préparation ci-dessus est placé dans 50 ml de dioxane et traité par 1,26 g d'hydroxysuccinimide en présence de 2,5 g de DCC. On laisse une nuit sous agitation à TA puis on essore et lave à l'acétone. Le filtrat est évaporé à sec puis repris dans l'isopropanol. Le solide est essoré, lavé à l'éther et séché pour donner 3,46 g du composé attendu, F = 161°C.

RMN (DMSO) : 1,35 : s : 9H ; 2,80 : s : 4H ; 3,00-3,20 : mt : 2H ; 5,00 : qd : 1H ; 7,30-7,75 : mt : 10H.

Préparation 2.18

Acide (1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-yl)acétique.

Ce composé est préparé d'après J. Org. Chem., 1987, 52, 616-622.

A) 3,4-dihydroisoquinoléine.

On dissout 9,4 ml de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine dans 200 ml de DCM et on ajoute progressivement 14,7 g de NBS. On laisse sous agitation à TA en refroidissant légèrement pour maintenir une température inférieure à 40°C pendant 30 minutes puis on ajoute 50 ml de NaOH 10N et laisse sous agitation 1 heure à TA. La phase organique est décantée et lavée par 100 ml d'eau puis 2 fois par 100 ml d'HCl 4N. Les phases aqueuses sont lavées au DCM puis amenées à pH = 9 par addition de NH_4OH concentrée. On extrait au DCM, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. L'huile obtenue est distillée. On obtient 7,16 g du composé attendu, Eb = 50-54°C sous 0,05 mbar.

B) Acide (1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-yl)acétique.

On triture dans un bain d'huile à 120°C un mélange contenant 6,62 g de 3,4-dihydroisoquinoléine et 5,13 g d'acide malonique. Le mélange s'épaissit et devient entièrement solide, il est réduit en poudre à la spatule. La durée totale de chauffage est de 40 minutes environ. Le mélange est refroidi vers 60°C et traité par 120 ml MeOH et 20 ml d'eau, ce qui dissout le milieu. Un premier jet est obtenu à froid puis un second en évaporant le filtrat et en cristallisant le résidu dans l'acétone.

RMN (DMSO + TFA) : 2,90-3,15 : mt : 4H ; 3,30-3,60 : mt : 2H ; 4,90 : t : 1H ; 7,20-7,40 : m : 4H.

Préparation 2.19

Acide 3-amino-3-phénylpropionique, trifluoroacétate, isomère (R).

A) Ester de (2-isopropyl-5-méthyl)cyclohexyle de l'acide 3-(N-Boc)amino-3-phényl propionique, isomère (R).

Cette réaction est effectuée selon Tetrahedron Letters, 1988, 29, 6465-6466. On prépare une solution contenant 11,1 g d'acide 3-(N-Boc)amino-3-phénylpropionique, 7,5 g de L(-)menthol et 2,1 g de DMAP dans 400 ml de DCM ; après agitation, on introduit progressivement 11,2 g de DCC en solution dans 50 ml de DCM. Après une nuit sous agitation à TA, on filtre, lave à l'acétone le DCU et évapore à sec. Le résidu est repris dans 150 ml d'heptane à 80-90°C ; l'insoluble est filtré et la solution est abandonné à TA pendant 4 heures. Le solide est essoré, lavé à l'heptane et séché à 40°C jusqu'à disparition de l'odeur de menthol. On obtient 4,25 g du composé attendu.

α_D^{25} = -16,5° (c = 1 ; MeOH)

B) Acide 3-(N-Boc)amino-3-phénylpropionique, isomère (R).

On porte à reflux pendant 4 heures un mélange contenant 4,22 g du composé de l'étape précédente, 15,7 ml de NaOH 1N dans 100 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est refroidi, traité par 15,7 ml d'HCl 1N puis évaporé à sec et repris dans l'heptane. Après abandon quelques heures à TA, le produit cristallise, il est essoré, lavé à l'heptane puis séché à 40°C jusqu'à disparition de l'odeur de menthol. On obtient 2,65 g du composé attendu,

α_D^{25} = +42,1° (c = 1, MeOH)

C) Acide 3-amino-3-phénylpropionique, trifluoroacétate, isomère (R).

On dissout 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM et on ajoute 15 ml de TFA. Après 35 minutes sous agitation à TA, on évapore à sec. Le produit est repris dans l'isopropanol, on évapore puis cristallise dans Et_2O. On essore, lave par Et_2O et sèche pour obtenir 2,16 g du composé attendu.

Préparation 2.20

Acide 3-amino-4-phénylbutyrique, chlorhydrate, isomère (S).

A) Ester méthylique de l'acide 2-(N-Boc)amino-3-phénylpropionique, isomère (S).

On mélange 10,8 g de chlorhydrate d'ester méthylique de l'acide (L) 2-amino-3-phénylpropionique dans 150 ml de DCM et 7 ml de NEt_3 et on ajoute progressivement 13 g de $(Boc)_2O$ dans 50 ml de DCM. Après 5 heures sous agitation à TA, on lave le milieu réactionnel par $KHSO_4/K_2SO_4$ puis une solution saturée de NaCl. On sèche pour éliminer $(Boc)_2O$ en excès, puis on dissout dans

DCM et on ajoute 1,5 ml de N,N-diméthylpropanediamine. Après 4 heures sous agitation, on lave par $KHSO_4/K_2SO_4$ puis par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4 puis évapore à sec pour obtenir 11,9 g du composé attendu.

B) 2-(N-Boc)amino-3-phénylpropanol isomère (S).

Cette étape et les 2 suivantes sont effectuées selon Tetrahedron, 1994, 50 (31), 9457. On dissout 10 g du composé de l'étape précédente dans 120 ml de THF et on refroidit au bain de glace ; on ajoute 3;17 g de chlorure de lithium puis 2,8 g de borohydrure de sodium et, progressivement 170 ml d'EtOH. Après une nuit sous agitation à TA, on ajoute lentement 70 ml de $KHSO_4$ 1M et on concentre presque à sec. On dilue dans le chloroforme et $KHSO_4$ 1M puis on extrait par le chloroforme. On lave par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec pour obtenir 8,65 g du composé attendu.

C) Ester 2-amino-3-phénylpropylique de l'acide méthanesulfonique isomère (S).

On dissout 7,5 g du composé de l'étape précédente dans 40 ml de pyridine et on refroidit dans un bain de glace ; on ajoute en 15 ml 3,3 ml de chlorure de mésyle puis on laisse sous agitation 2 heures à TA. On ajoute en 5 minutes 15 ml d'eau puis on dilue le milieu à l'éther et lave par $KHSO_4$ 1M (2 fois), de l'eau, puis une solution saturée de NaCl ; on sèche sur Na_2SO_4 puis on évapore à sec pour obtenir 9,2 g du composé attendu.

α_D^{25} = -24,3° (c = 1, MeOH)

D) 3-(N-Boc)amino-4-phénylbutyronitrile, isomère (S).

On prépare une solution contenant 9,05 g du composé de l'étape précédente avec 7,3 g d'éther couronne 18 crown 6 et 120 ml de DMSO et on ajoute sous agitation au bain de glace 9 g de cyanure de potassium. Après 5 heures de chauffage à 50°C, on refroidit puis on ajoute 600 ml d'Et_2O. On lave à l'eau (3 fois) puis par une solution saturée de NaCl ; on sèche sur Na_2SO_4 puis on évapore à sec pour obtenir 6,58 g du composé attendu.

E) Acide 3-amino-4-phénylbutyrique, chlorhydrate, isomère (S).

Cette étape est effectuée selon Tetrahedron Letters, 1990, 31, 5153. On met en suspension 4,1 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml d'HCl 6N et on chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre pour obtenir un premier jet du composé attendu pur. Par évaporation à sec on obtient un deuxième jet du composé attendu 1,4 g souillé de NH_4Cl. Un échantillon est traité par $(Boc)_2O$ et on mesure son pouvoir rotatoire,

α_D^{25} = -17° (c = 1, MeOH)

littérature α_D^{25} = -16° (c = 1, MeOH)

Préparation 2.21

Acide 3-amino-3-phénylpropionique, trifluoroacétate, isomère (S).

La préparation est identique à celle décrite en 2.19 mais en utilisant le D(+) menthol.

Préparation 3.1

Acide 3-phényl-3-(2,4,6-trichlorobenzènesulfonamido)propionique.

On dissout 1,15 g d'acide 3-amino-3-phénylpropionique dans 25 ml de dioxane et 7 ml de soude 1 N et on ajoute progressivement 1,95 g de chlorure de 2,4,6-trichlorobenzènesulfonyle dans 5 ml de dioxane en maintenant le pH à 10,5-11 par addition de soude 1 N. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue par 100 ml d'eau, extrait 2 fois par AcOEt et acidifie à pH = 2 par addition d'HCl 6N. Le solide formé est essoré, lavé à l'eau et séché à 40°C. On obtient 2,09 g du produit attendu, F = 218-219°C.

RMN (DMSO + TFA) : 2,60-2,95 : mt : 2H ; 4,75 : q : 1H ; 7,10-7,30 : m : 5H ; 7,60 : s : 2H ; 8,85 : d : 1H.

Préparation 3.2

Acide 3-(napht-2-yl-sulfonamido)-3-phénylpropionique.

On dissout 4,13 g d'acide 3-amino-3-phénylpropionique dans 100 ml de dioxane et 25 ml de soude 1 N et on ajoute par petites portions 5,6 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant à pH = 10,5-11 par addition de soude N. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue par 400 ml d'eau et ajoute HCl 2N pour obtenir pH = 2. On extrait par AcOEt, lave par un tampon $KHSO_4/K_2SO_4$, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. Le résidu est trituré dans l'heptane, décanté puis séché sous vide. On obtient 7,33 g du produit attendu, F = 126-129°C.

RMN (DMSO + TFA) : 2,55-2,70 : mt : 2H ; 4,70 : t : 1H ; 6,85-8,15 : m : 12H.

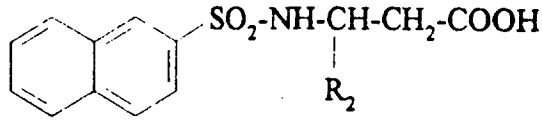
Préparation 3.3

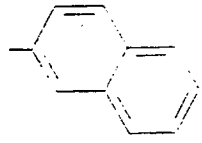
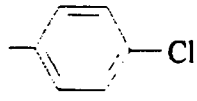
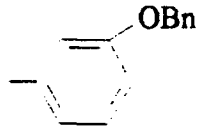
Acide 2-hydroxy-3-(napht-2-yl-sulfonamido)-3-phénylpropionique.

Ce composé est préparé selon Bull. Soc. Chim., France, 1940, 593-603.

En opérant selon les modes opératoires décrits dans les Préparations 3.1 et 3.2, à partir des composés obtenus dans les Préparations 2 et du chlorure de naphtalène-2-sulfonyle, on obtient les acides décrits dans le TABLEAU 4 ci-dessous.

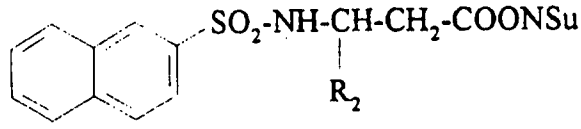
TABLEAU 4

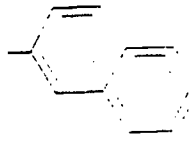
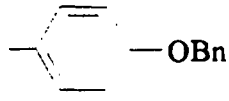
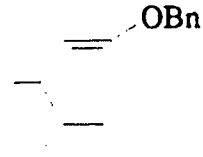


Préparations	R_2	RMN	F°C
3.4		(DMSO) 2,80 : d : 2H ; 4,90 : q : 1H ; 7,15-8,20 : m : 14H ; 8,60 : d : 1H	145-150
3.5		(DMSO + TFA) 2,00-2,20 : mt : 2H ; 4,45 : t : 1H ; 7,10-8,25 : m : 11H	223-228
3.6		(DMSO) 2,50-2,75 : mt : 2H 4,60-4,80 : mt : 3H 6,65-8,15 : m : 16H 8,40 : se : 1H	253-255
3.7		RMN (DMSO) 2,40-2,65 : mt : 2H 4,65 : s : 2H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,40-8,05 : m : 16H 8,40 : se : 1H	

Les acides décrits ci-dessus sont transformés par action du N-hydroxysuccinimide en présence de DCC dans le DMF. Les composés obtenus sont décrits dans le TABLEAU 5 ci-après.

TABLEAU 5



Préparations	R_2	RMN (DMSO)	F°C
3.8		2,75 : s : 4H ; 3,20 : mt : 2H ; 4,90: qd : 1H ; 7,20-8,10 : m : 14H ; 8,70 : d : 1H	165
3.9			192
3.10			187
3.11		2,80 : s : 4H ; 3,15 : mt : 2H ; 4,65 : s : 2H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,45-7,95 : mt : 4H ; 7,25-8,20 : mt : 12H ; 8,60 : d : 1H	110

Préparation 3.12

Acide 3-(2-hydroxyphényl)-3-(napht-2-yl-sulfonamido)propionique.

On dissout 1,1 g d'acide 3-amino-3-(2-hydroxyphényl)propionique, chlorhydrate, préparé selon J. Agric. Food Chem., 1977, 25, 965, dans 25 ml de dioxane et l'on ajoute 10 ml de NaOH N ; on ajoute progressivement 1,12 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant à pH = 11,5-12 par addition de NaOH , 1 N. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue le milieu réactionnel dans l'eau, lave par AcOEt (2 fois) puis on acidifie à pH = 1,5-2 par addition d'HCl 6N. Le précipité blanc formé est essoré, lavé à l'eau et séché pour obtenir 0,82 g du produit attendu, F = 190-200°C.

RMN (DMSO)

2,50-3,20 : mt : 2H ; 4,80 : mt : 1H ; 6,95-8,30 : m : 11H ; 8,75 : s : 1H.

Préparation 3.13

Acide 3-phényl-3-(quinol-2-ylsulfonamido)propionique.

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

A) Chlorure de quinoléine-2-sulfonyle.

On met en suspension 3,2 g de 2-mercaptoquinoléine dans 40 ml d'eau contenant 0,156 g de trichlorure de fer. On laisse refroidir dans un bain de glace puis on fait barboter pendant 1 heure du chlore à 4°C. On évapore puis on reprend dans un minimum d'eau, essore et sèche pour obtenir 2,30 g du composé attendu sous forme sèche.

B) Acide 3-phényl-3-(quinol-2-ylsulfonamido)propionique.

On dissout 1,65 g du composé préparé à l'étape précédente dans 40 ml de dioxane, on ajoute 20 ml de NaOH 1N et, peu à peu, 2,27 g d'acide 3-amino-3-phényl propionique, en maintenant à pH = 10. On laisse 18 heures sous agitation à TA puis on évapore à sec. Le résidu est repris par un mélange DCM-H_2O, on décante puis on extrait à l'eau. On acidifie à pH = 1 par addition d'HCl puis on essore et sèche sur $MgSO_4$ pour obtenir 1,9 g du composé attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 2,4-2,9 : m : 2H ; 4,9 : mt : 1H ; 6,9-7,1 : mt : 3H ; 7,2 : d : 2H ; 7,7-8,1 : m : 5H ; 8,4 : d : 1H ; 8,8 : d : 1H.

Préparation 3.14

Acide 3-phényl-3-(quinol-8-ylsulfonamido)propionique.

Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit ci-dessus à partir du chlorure de quinoléine-8-sulfonyle.

Préparation 3.15

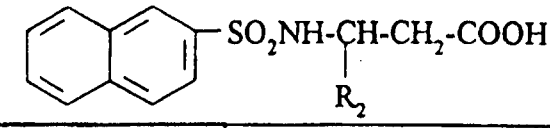
Acide 3-(3-isopropyloxyphényl)-3-(napht-2-ylsulfonamido)propionique.

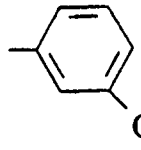
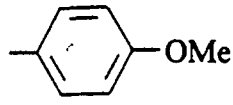
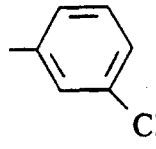
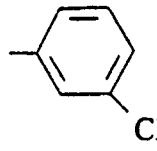
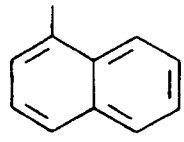
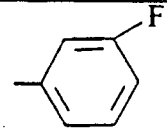
1,3 g du composé de la Préparation 2.7 sont mis en suspension dans 20 ml de dioxane et traité par NaOH 2N puis NaOH 1N pour porter à pH = 12. On ajoute par petites fractions 1,13 g du chlorure de napht-2-ylsulfonyle tout en maintenant le pH à pH = 10,5-11,5 par addition de NaOH 1N. On laisse sous agitation 2 heures à TA puis on dilue à l'eau, lave par AcOEt puis amène à pH = 2 par addition d'HCl 2N. On extrait par AcOEt puis lave par un tampon $KHSO_4/K_2SO_4$ et par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4 et concentre pour obtenir 900 mg du composé attendu, F = 126°C.

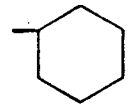
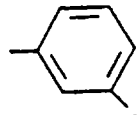
RMN (DMSO) : 0,95 : d : 6H ; 2,40-2,55 : mt : 2H ; 4,10 : qt : 1H ; 4,60 : qd : 1H ; 6,20 - 8,05 : mt : 11H ; 8,30 : d : 1H ; 12,20 : se : 1H.

En suivant le mode opératoire décrit à la Préparation ci-dessus, et en utilisant comme produit de départ les composés des Préparations 2.8 à 2.15 on prépare les composés décrits dans le Tableau 6 ci-après.

TABLEAU 6

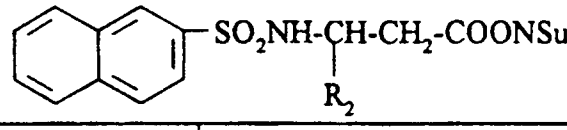


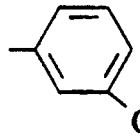
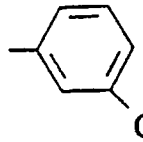
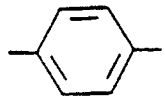
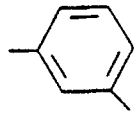
Préparation	R_2	RMN	F°C
3.16		(DMSO) 2,35-2,55 : mt : 2H ; 3,35 : s : 3H ; 4,60 : qd : 1H ; 6,20-6,85 : mt : 4H ; 7,40-8,0 : mt : 7H ; 8,30 : d : 1H ; 12,20 : se : 1H	154
3.17		(DMSO) 2,35-2,60 : mt : 2H ; 3,35 : s : 3H ; 4,55 : qd : 1H ; 6,35 : d : 2H ; 6,90 : d : 2H ; 7,40-7,95 : mt : 7H ; 8,25 : d : 1H ; 12,20 : se : 1H	139
3.18		(DMSO) 2,40-2,70 : mt : 2H ; 4,60 : mt : 1H ; 6,70-7,10 : m : 4H ; 7,40-8,20 : m : 7H ; ; 8,45 : de : 1H ; 12,30 : se : 1H	133
3.19		(DMSO) 2,40-2,70 : mt : 2H ; 4,70 : qd : 1H ; 7,00-8,00 : m : 11H ; 8,45 : d : 1H ; 12,20 : se : 1H	164
3.20		(DMSO) 2,80 : de : 2H ; 5,60 : mt : 1H ; 7,10-8,10 : m : 14H ; 8,65 : d : 1H ; 12,30 : se : 1H	189
3.21		(DMSO) 2,45-2,65 : mt : 2H ; 4,70 : qd : 1H 6,60-7,05 : m : 4H ; 7,50-8,15 : m : 7H ; 8,50 : d : 1H ; 12,30 : se : 1H	167

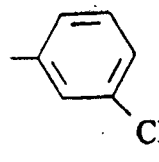
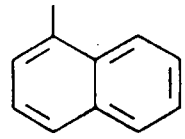
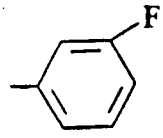
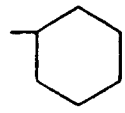
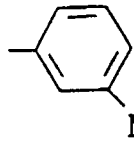
3.22		(DMSO + TFA) 0,80-1,60 : m : 11H ; 1,85-2,30 : mt : 2H ; 3,40 : qd : 1H ; 7,50-8,30 : m : 7H	198
3.23	 Me	(DMSO) 1,85 : s : 3H ; 2,45-2,65 : mt : 2H ; 4,65 : qd : 1H ; 6,60-6,90 : m : 4H ; 7,50-8,15 : m : 7H ; 8,40 : de : 1H ; 12,20 : se : 1H	102

Les acides décrits ci-dessus (Préparations 3.15 à 3.23) sont transformés par action du N-hydroxysuccinimide en présence de DCC dans le dioxane. Les composés obtenus sont décrits dans le Tableau 7 ci-après.

TABLEAU 7



Préparations	R_2	RMN	F°C
3.24	 OiPr	-	97
3.25	 OMe	-	142
3.26	 OMe	-	135
3.27	 Cl	-	163

3.28		-	142
3.29		(DMSO + TFA) 2,70 : s : 4H ; 3,25 : d : 2H ; 5,60 : t : 1H ; 7,05-7,95 : m : 14H	192
3.30		(DMSO) 2,70 : s : 4H ; 2,95-3,10 : mt : 2H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,50-6,90 : m : 4H ; 7,45-8,10 : m : 7H ; 8,60 : d : 1H	174
3.31		(DMSO + TFA) 0,60-1,60 : m : 11H ; 2,40-2,80 : mt : 2H ; 2,70 : s : 4H ; 3,35 : mt : 1H ; 7,50-8,30 : m : 7H	135
3.32		-	142

Préparation 3.33

Acide 3-(3,4-dichlorobenzènesulfonamido)-3-phényl propionique.

A) Chlorure de 3,4-dichlorophénylbenzènesulfonyle.

On met en suspension dans 60 ml d'eau, 5,4 g de (3,4-dichloro)thiophénol ; on ajoute 0,234 g de $FeCl_3$ et on laisse barboter du chlore pendant une heure à une température inférieure à 10°C. On évapore, essore, lave à l'eau puis séche par entraînement azéotropique pour obtenir 6,7 g du composé attendu.

B) Acide 3-(3,4-dichlorobenzènesulfonamido)-3-phényl propionique.

On procède ensuite selon le mode opératoire de la Préparation 3.1 pour obtenir le composé attendu.

RMN (DMSO) : 2,5-2,9 : m : 2H ; 4,6-4,8 : q : 1H ; 7,1 : s : 5H ; 7,5-7,7 : mt : 3H ; 8,7 : d : 1H ; 12,4 : s : 1H.

Préparation 3.34

Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydronapht-2-ylsulfonamido)-3-phényl propionique.

A) 5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-sulfonate de sodium.

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

On dissout 3,9 g de 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène dans 10 ml de CCl_4 anhydre à 0°C ; on ajoute 4,3 g de dioxane dans 10 ml de CCl_4 puis 6,1 ml d'anhydride sulfurique. On laisse sous agitation 18 heures à TA puis 3 heures à 80°C. On ajoute un mélange eau/glace puis on extrait à l'éther. La phase aqueuse est ajustée à pH = 6,5 par addition de NaOH 5N. On essore, sèche sur Na_2SO_4, puis par entraînement azéotropique. On obtient 10,6 g.

B) Chlorure de 5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-sulfonyle.

On mélange 2 g du sulfonate obtenu à l'étape précédente et 5 g de pentachlorure de phosphore et on chauffe à reflux pendant 6 heures. On évapore, jette sur un mélange eau/glace puis on extrait au DCM, sèche sur Na_2SO_4 et évapore pour obtenir 1,5 g du composé attendu.

C) Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydronapht-2-ylsulfonamido)-3-phényl propionique.

On procéde ensuite selon le mode opératoire de la Préparation 3.1 pour obtenir le produit attendu.

RMN (DMSO) : 1,6-1,8 : m : 4H ; 2,5-2,8 : m : 6H ; 4,5-4,7 : dd : 1H ; 7,7,2 : m : 7H ; 7,3 : d : 1H ; 8,1 : d : 1H ; 12,3 s : 1H.

Préparation 3.35

Acide 1-(napht-2-ylsulfonamido)-indane-2-carboxylique.

A) Ester méthylique de l'acide (1-oxo)indane-2-carboxylique.

La réaction est effectuée selon J. Med. Chem., 1970, 650. On mélange une suspension de 6,75 g d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile et 45 g de carbonate de méthyle dans 120 ml de benzène. A 60°C, on ajoute en 1 heure et demie 11,9 g d'indan-1-one dissoute dans 100 ml de benzène puis on porte à reflux. Après 1 heure, on distille de benzène. On ajoute du xylène et on porte à nouveau à reflux. Après 1 heure, on refroidit, ajoute 30 ml d'AcOH et verse sur 200 ml d'un mélange eau/glace contenant 30 ml d'HCl 1N. L'insoluble est éliminé par filtration puis le filtrat est extrait par Et_2O. On lave à l'eau, par une solution saturée de $NaHCO_3$, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, puis on sèche sur Na_2SO_4. Or chromatographie sur silice en éluant par AcOEt/hexane (1/3 ; v/v) pour obtenir 3,05 g du composé attendu.

RMN (DMSO) : 3,25-3,50 : mt : 2H ; 3,70 : s.d. : 3H ; 4,85-4,90 : mt : 1H ; 7,40-7,80 : m : 4H. Signaux multiples car le produit est en partie sous forme énolique.

Remarque : en utilisant le THF comme solvant au lieu du benzène et du xylène, on obtient un meilleur rendement : 67 % au lieu de 30 %.

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

B) Ester méthylique de l'acide 1-hydroxyiminoindane-2-carboxylique.

La réaction est effectuée selon J. Heterocycl. Chem., 1974, 11, 982. 3,04 g du composé de l'étape précédente dans 9 ml de MeOH sont ajoutés en 10 minutes à un mélange de 2,21 g d'acétate de sodium et 3,1 g d'hydroxylamine chlorhydrate dans 3 ml d'eau. Ensuite on chauffe à reflux pendant 1heure 30 minutes puis on refroidit et extrait par AcOEt. On lave à l'eau, par une solution de $NaHCO_3$ 3/4 saturée, à l'eau, par une solution saturée de NaCl. Après évaporation d'AcOEt on obtient 3,28 g du composé attendu sous forme solide.

C) Ester méthylique de l'acide 1-aminoindane-2-carboxylique, chlorhydrate.

On dissout 3,27 g du composé de l'étape précédente dans 80 ml d'EtOH, on ajoute 1,2 g de Pd/C à 10 % puis 20 ml d'éthanol chlorhydrique 1M et on laisse sous agitation sous pression d'hydrogène (5 bars), à TA, pendant une nuit. Le catalyseur est filtré, le filtrat est concentré sous vide puis repris par AcOEt et de l'eau. On décante l'eau puis on amène à pH = 8,5 par addition de NaOH 2N. On extrait par AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore. Le résidu est repris dans 20 ml de MeOH et 6 ml de HCl 2,5N. On concentre sous vide puis le résidu est trituré dans Et_2O. On obtient 2,71 g du composé attendu sous forme de poudre.

D) Ester méthylique de l'acide 1-(napht-2-ylsulfonamido)-indane-2-carboxylique.

On place 0,91 g du composé précédent dans 10 ml de chloroforme puis on ajoute par petites portions 0,95 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle et 0,68 ml de DIPEA par petites portions pour maintenir à pH = 7-8. Après 3 heures, le milieu réactionnel est extrait par AcOEt puis on lave par NaOH 0,05N, HCl 0,25N, de l'eau et une solution saturée de NaCl. On obtient 0,99 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc rosé.

RMN (DMSO + TFA) : 2,80-3,30 : mt : 2H ; 3,40 : s : 3H ; 3,50 : q : 1H ; 5,10 : d : 1H ; 6,40-8,50 : mt : 11H.

E) Acide 1-(napht-2-ylsulfonamido)-indane-2-carboxylique.

On place 0,98 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml de MeOH, on ajoute 1 ml de KOH 8,36 N et on chauffe 3 heures à 50°C puis on rajoute 0,25 ml de KOH 8,36 N. Après 2 heures, on dilue le milieu par addition d'eau et d'AcOEt et on amène à pH = 2,5 par addition d'HCl 1N. On décante la phase organique, lave par H_2O, une solution saturée de NaCl puis on sèche sur Na_2SO_4 et évapore. On obtient 0,80 g du composé attendu sous forme de mousse.

Préparation 3.36

Acide [2-(naphtalène-2-sulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-yl]acétique.

1,91 g d'acide (1,2,3,4-tétrahydroisoquinolin-1-yl)acétique (Préparation 2.18) est mis en suspension dans 25 ml de dioxane, on ajoute 10 ml de NaOH, 1N, puis, par petites fractions, 2,3 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle et on maintient à pH = 10,5-12 par addition de NaOH 1N. On maintient sous agitation à pH constant pendant 2 heures à TA. Le milieu réactionnel est dilué par 100 ml d'eau puis lavé 2 fois par AcOEt et amené à pH = 1,2 par addition d'HCl 6N en présence d'AcOEt. On extrait par AcOEt, lave par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. Le produit attendu cristallise dans l'heptane, il est essoré, lavé à l'heptane puis séché pour donner 3,14 g, F = 132°C.

RMN (DMSO + TFA) : 2,40-2,80 : m : 4H ; 3,40-3,90 : m : 2H ; 5,45 : t : 1H ;
6,90-7,20 : m : 4H ; 7,50-8,40 : m : 7H.

Préparation 3.37

On prépare l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide ci-dessus par action de NSuOH en présence de DCC dans le dioxane.

RMN (DMSO + TFA) : 2,50-2,70 : m : 2H ; 2,75 : s : 4H ; 3,10-3,35 : mt : 2H ;
3,50-3,80 : mt : 2H ; 5,50 : t : 1H ; 6,80-8,40 : m : 11H.

Préparation 3.38

Acide 3-(napht-2-ylsulfonamido)-3-phénylpropionique, isomère (R).

2 g du composé de l'étape 2.19 sont placés dans 30 ml de dioxane en présence de 7,2 ml de NaOH 2N ; on ajoute par petites portions 1,6 g de chlorure de napht-2-ylsulfonyle tout en maintenant à pH = 10,5-11,5 par addition de NaOH 1N. Après 2 heures sous agitation à TA on dilue par addition de 100 ml d'eau puis on lave par AcOEt (plusieurs fois). La phase aqueuse est diluée par AcOEt puis traitée par HCl 2N jusqu'à pH = 2,2. On extrait par AcOEt, lave par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à sec. Le composé attendu cristallise dans l'heptane, il est essoré, lavé à l'heptane puis séché. On obtient 2,2 g, F = 123-126°C.

α_D^{25} = +67,9 (c = 1 ; MeOH)

Préparation 3.39

Ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide 3-(napht-2-ylsulfonamido)-3-phénylpropionique, isomère (R).

On prépare une solution de 2 g du composé précédent et 657 mg de N-hydroxysuccinimide dans 35 ml de dioxane et on ajoute progressivement 1,24 g de DCCI dans 10 ml de dioxane. Après 5 heures sous agitation à TA, le DCU est

essoré, lavé à l'acétone puis le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris dans l'isopropanol. Le produit qui cristallise est essoré, lavé par Et_2O puis séché. On obtient 2,18 g du composé attendu.

Préparations 3.40 et 3.41

On procède comme dans les 2 Préparations décrites ci-dessus à partir du composé de la Préparation 2.21 pour obtenir l'acide 3-(napht-2-ylsulfonamido)-3-phénylpropionique, isomère (S) et son ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle.

Préparation 3.42

Acide 3-(4-chlorophényl)-3-(napht-2-ylsulfonamido)propionique, isomère (R).

A) Acide 3-(4-chlorophényl)-3-(phénylacétamido)propionique.

On dissout 9,6 g d'acide 3-amino-3-(4-chlorophényl)propionique dans 200 ml de dioxane et environ 50 ml de NaOH 1N pour atteindre pH = 10,5-11,5. Le milieu est refroidi à +5°C puis on ajoute progressivement 6,34 ml de chlorure d'acide phénylacétique en maintenant à pH = 10,5-11,5 et à une température entre +5°C et +10°C. On maintient l'agitation pendant 1 heure et demie puis on concentre le milieu de moitié avant de diluer par 500 ml d'eau. On lave 2 fois par AcOEt puis on acidifie à pH = 1-2 par addition d'HCl 6N. Le solide est essoré, lavé à l'eau et séché pour donner 14 g du composé attendu.

B) Acide 3-Amino-3-(4-chlorophényl)propionique, isomère (R).

Cette étape est effectuée selon Syn. Letters, 1993, 339. On met en suspension 16,8 g du composé de l'étape précédente dans 300 ml d'eau et on ajoute NH_4OH 1N jusqu'à obtention de pH = 7,5. On ajoute 0,6 ml de pénicillamidase® Sigma et laisse sous agitation 72 heures à 40°C. Le composé attendu précipite. Il est essoré, lavé à l'eau, à l'acétone, puis séché à 40°C. On obtient 2,85 g.

α_D^{25} = -5° (c = 1, HCl 1N)

C) Acide 3-(4-chlorophényl)-3-(napht-2-ylsulfonamido)propionique, isomère (R).

1 g du composé obtenu à l'étape précédente est dissous dans 15 ml de dioxane et 5 ml de NaOH 1N pour atteindre pH = 10,5-11,5. On ajoute progressivement 1,15 g de chlorure de (napht-2-yl)sulfonyle tout en maintenant le pH constant. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue le milieu par addition d'un égal volume d'eau puis on lave 2 fois par AcOEt. Le milieu est acidifié à pH = 1,3 par addition d'HCl 6N. On extrait par AcOEt, lave par une solution saturée de NaCl (plusieurs fois). On sèche sur Na_2SO_4, évapore à sec puis le produit attendu cristallise dans l'heptane. On obtient 1,31 g.

α_D^{25} = +92° (c = 1, MeOH)

Préparation 3.43

On prépare l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide ci-dessus selon la technique habituelle.

Préparation 3.44

Acide 4-phényl-3-(napht-2-ylsulfonamido)butanoïque, isomère (S).

On dissout 1,08 g du composé de la Préparation 2.20 dans 30 ml de dioxane et 10 ml d'eau. On ajoute NaOH 10N pour atteindre pH = 14 puis on ajoute par petites fractions 1,13 g de chlorure de napht-2-ylsulfonyle en maintenant le pH = 10,5-11,5. On maintient l'agitation pendant 2 heures puis on dilue à l'eau et lave par AcOEt. On dilue à nouveau par AcOEt et acidifie à pH = 2 par addition d'HCl 2N et extrait par AcOEt ; on lave par une solution saturée de NaCl (plusieurs fois) puis on sèche et évapore à sec. Par addition d'heptane le produit attendu cristallise. On obtient 1,25 g.

α_D^{25} = -26,8 (c = 1 ; MeOH)

Préparation 3.45

On prépare l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide ci-dessus en utilisant les techniques habituelles.

Préparation 3.46

Acide (2S, 4R) (4-(benzyloxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)acétique.

A) Acide 4-(hydroxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-carboxylique.

On dissout 2,62 g de (2S, 4R) 4-hydroxyproline dans 15 ml d'eau contenant 5,9 g de Na_2CO_3 et on ajoute 5,21 g de chlorure de napht-2-ylsulfonyle. Après 18 heures d'agitation énergique à TA, on essore puis on acidifie le filtrat à pH = 1. On essore à nouveau, lave à l'eau et sèche pour obtenir 4,1 g du composé attendu.

B) Acide 4-(benzyloxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl acétique.

On dissout 1 g du composé de l'étape précédente dans 20 ml de DMF à 0°C sous azote ; on ajoute 0,204 g d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile puis on laisse sous agitation 1 heure à 0°C et 30 minutes à TA. On refroidit à 0°C puis on ajoute 10 mg d'éther couronne 16 Crown 6 et 0,921 ml de bromure de benzyle. On laisse sous agitation 1 heure à 0°C puis 18 heures à 50°C et on ajoute 10 ml de NaOH N. Après 18 heures sous agitation à TA, on dilue par de l'eau puis on extrait à l'éther et acidifie à pH = 2 par addition d'HCl 1N. On extrait par AcOEt, sèche sur Na_2SO_4 et évapore pour obtenir 0,8 g du composé attendu.

C) (2S, 4R) 4-Benzyloxy-2-hydroxyméthyl-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidine.

On dissout 2,8 g du composé de l'étape précédente dans 20 ml de THF. On ajoute 1,12 ml de NEt_3 puis 0,968 ml de chloroformiate d'éthyle en 30 minutes à TA, enfin on ajoute 0,762 g de borohydrure de sodium dans 5 ml d'eau. Après 20 heures sous agitation à TA, on évapore puis on reprend par 20 ml d'eau et on acidifie à pH = 3 par addition de HCl 1N. On essore, lave à l'eau, sèche puis on précipité dans le mélange AcOEt/hexane pour obtenir 1,9 g du composé attendu.

D) (2S, 4R) 4-Benzyloxy-2-mésyloxyméthyl-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidine.

On dissout 3 g du composé de l'étape précédente dans 100 ml de DCM à 0°C, on ajoute 1,28 ml de NEt_3 puis 0,72 ml de chlorure de mésyle. Après 30 minutes sous agitation à 0°C, on rajoute 1,28 ml de NEt_3 puis 0,72 ml de chlorure de mésyle puis on laisse sous agitation 30 minutes à TA. On lave à froid par $KHSO_4/K_2SO_4$ puis on filtre l'insoluble, sèche le filtrat et évapore. Le résidu repris par Et_2O est utilisé tel quel à l'étape suivante.

E) (2S, 4R) 4-Benzyloxy-2-cyanométhyl-2-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidine.

On dissout le produit de l'étape précédente dans 50 ml de DMSO, on ajoute 2 g d'éther couronne 10 Crown 6 et on refroidit au bain de glace. On ajoute ensuite 5 g de cyanure de potassium et on chauffe pendant 4 heures à 50°C. Le milieu est dilué par 250 ml d'AcOEt puis on lave à l'eau, sèche et évapore. On reprend à l'éther. Le composé attendu cristallise et l'on obtient 1,7 g.

F) Ester éthylique de l'acide (2S, 4R) (4-(benzyloxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl) pyrrolidin-2-yl)acétique.

On dissout 1,6 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml d'éthanol saturé en HCl à 0°C. On laisse sous agitation 48 heures à +4°C puis on évapore. Le résidu est repris par EtOH et évaporé (2 fois) puis repris par Et_2O et évaporé (2 fois). On ajoute 20 ml d'eau bouillante puis on ajoute quelques ml de mélange dioxane/EtOH pour homogénéiser. La solution est chauffé 15 minutes à 100°C. On évapore, reprend par du dioxane puis on neutralise à pH = 6 par addition de NaOH 1N. La solution est utilisé tel quel à l'étape suivante.

G) Acide (2S, 4R) (4-(benzyloxy)-1-(napht-2-ylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)acétique.

A la solution de l'étape précédente on ajoute 2,4 ml de NaOH 5N et on chauffe à 50°C pendant 30 minutes. On évapore le solvant puis on acidifie à pH = 3 par addition d'HCl concentré. On essore, lave à l'eau, sèche pour obtenir 1,44 g du composé attendu.

Préparation 4.1

A) N-(2-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(N-Boc)aminopropionamide.

76

On dissout 1,09 g de 1-[2-amino-3-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl propionyl]pyrrolidine, dichlorhydrate dans 15 ml de DMF, on ajoute 350 µl de NEt_3 et on agite quelques minutes avant d'ajouter 835 mg d'acide 3-((N-Boc)amino)-3-(3,4-dichlorophényl) propionique (obtenu à la Préparation 2.6) et 515 mg de DCC.

Après 3 heures sous agitation, on évapore à sec puis on reprend le résidu par du méthanol. On essore le DCU, concentre de moitié et dilue à l'acétone. On filtre puis évapore à sec. Le résidu est chromatographié en éluant avec un mélange chloroforme/méthanol (de 100/2,5 à 100/20 ; v/v).

B) N-(2-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)phényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-aminopropionamide.

Le produit brut obtenu à l'étape précédente est placé dans 20 ml d'une solution d'HCl 4N dans le dioxane et suffisamment de MeOH pour permettre la dissolution complète. Après 1 heure à TA, on évapore à sec, triture le résidu 2 fois dans l'éther puis essore, lave à l'éther et sèche sous vide en présence de KOH. On obtient 225 mg du composé attendu.

Préparation 4.2

N-[2-(4-cyanophényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl]-3-phényl-3-aminopropionamide, trifluoroacétate, isomère (R,R).

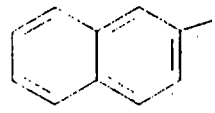
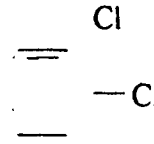
A) N-[2-(4-cyanophényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl]-3-phényl-3-(N-Boc)aminopropionamide, isomère (R,R).

On prépare l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide obtenu à la Préparation 2.19, étape B. On ajoute 800 mg de ce composé à un mélange contenant 790 mg du composé de la Préparation 1.13 dans 15 ml d'acétonitrile et 380 µl de DIPEA. On laisse sous agitation quelques heures puis on abandonne une nuit à TA. Le milieu est évaporé à sec, repris par $KHSO_4/K_2SO_4$ puis extrait par AcOEt. La phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl puis séchée sur Na_2SO_4 et évaporée à sec. On obtient 1,1 g du composé attendu qui cristallise dans l'heptane.

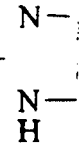
B) N-[2-(4-cyanophényl)-1-((pyrrolidin-1-yl)carbonyl)éthyl]-3-phényl-3-aminopropionamide, trifluoroacétate, isomère (R,R).

On dissout 1 g du composé de l'étape précédente dans 6 ml de DCM puis on ajoute 6ml de TFA et laisse sous agitation 35 minutes à TA. Le milieu réactionnel est évaporé à sec, on redissout dans l'isopropanol, puis on évapore, triture dans Et_2O, essore et sèche pour obtenir 0,88 g du composé attendu.

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

EXEMPLE 1

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , -C(= )() = 

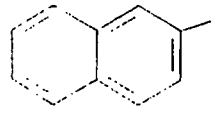
Dans 10 ml de dioxane et 5 ml d'eau, on dissout 210 mg du composé de la Préparation 4.1 et on ajoute de la soude , 1 N pour atteindre pH = 9,5. On ajoute en 3 fois 84 mg de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant à pH = 9-9,5 par addition de soude 0,5N. Après une nuit à TA, on dilue le milieu par de l'eau et acidifie à pH = 2,5 par addition d'HCl, 1 N. Le solide formé est chromatographié sur Sephadex® LH20 en éluant par du méthanol. La fraction contenant le produit attendu est concentrée, traitée par une solution d'HCl 4N dans le dioxane puis évaporée à sec ; le résidu est repris dans l'éther, essoré et sèché. On obtient 41 mg du composé attendu.

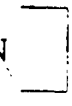
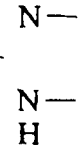
MH^+ : 692 : profil isotopique dichloré

RMN (DMSO + TFA)

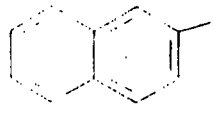
1,40-1,70 : m : 4H ; 2,50-3,40 : m : 8H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,45-4,70 : m : 2H ; 6,60-8,00 : m : 14 H

EXEMPLE 2

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , -C(= )() = 

A)

II : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 = 

On mélange 715 mg du composé de la Préparation 1.1, 15 ml de CH_3CN, 250 µl de triéthylamine, 710 mg du composé de la Préparation 3.2 et 450 mg de DCC et

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

on laisse 5 heures sous agitation à TA. On évapore à sec, reprend le résidu dans l'acétone, essore le DCU puis évapore à nouveau à sec. Le résidu est trituré dans l'éther puis décanté, plusieurs fois. On sèche sous vide en présence de P_2O_5 pour obtenir 610 mg du composé attendu, F = 195-200°C.

RMN (DMSO + TFA)

1,40-1,70 : m : 4H ; 2,30-3,40 : m : 8H ; 4,40-4,60 : m : et 4,60-4,70 : m : 2H ; 6,75-8,15 : m : 16H

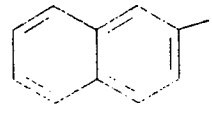
B)

On dissout 600 mg du produit obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de solution d'éthanol saturée d'acide chlorhydrique à 0°C. Après une nuit au réfrigérateur, on évapore à sec puis sèche sous vide en présence de KOH. Le produit obtenu est dilué dans 25 ml d'éthanol anhydre et on additionne en plusieurs fois 134 µl d'éthylènediamine dans 2 ml d'EtOH anhydre. Après une nuit à TA, on évapore à sec puis chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange chloroforme/méthanol (85/15 ; v/v). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies, évaporées puis reprises dans l'éther chlorhydrique dilué. Après essorage et séchage sous vide en présence de KOH, on obtient 180 mg du produit attendu.

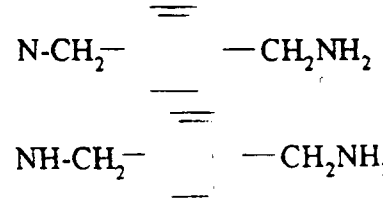
MH^+ : 624

RMN (DMSO + TFA)

1,40-1,80 : m : 4H ; 2,55-3,45 : m : 8H ; 4,00 : s : 4H ; 4,55 : te : et 4,70 : te : 2H ; 6,70-8,20 : m : 16H

I, 3TFA : R_1 =  , R_2 =  ,

EXEMPLE 3

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , $C(=NR_6)(NR_7R_8)$ = 

A)

On dissout à 0°C 800 mg du composé obtenu à l'EXEMPLE 2, étape A, dans 20 ml d'une solution saturée d'HCl dans EtOH anhydre. Après une nuit au réfrigérateur, on évapore à sec, puis sèche le résidu sous vide en présence de KOH. Le résidu est dissous dans 30 ml d'EtOH anhydre et on ajoute 175 µl de NEt_3 puis

350 mg de N-Boc-(4-aminométhyl)benzylamine. Après 48 heures à TA, on évapore à sec puis le résidu est chromatographié sur Sephadex® LH20 en éluant par MeOH. On obtient 2 fractions contenant deux composés différents. Pour l'un (fraction 1, 570 mg), l'amidine est monosubstituée par un groupe R_8 = -4((N-Boc)aminométhyl)benzyle et R_6 et R_7 = H ; pour l'autre (fraction 2, 150 mg), l'amidine est disubstituée par R_6 = R_8 = -4(N-(Boc)aminométhyl)benzyle et R_7 = H.

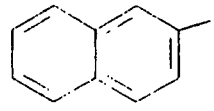
B)

On met en suspension dans 1 ml de DCM, 125 mg du composé de la fraction 2 obtenu à l'étape précédente, on ajoute 1 ml de TFA et on laisse sous agitation 40 minutes à TA. Après évaporation à sec du milieu, on dissout le résidu dans l'isopropanol puis on évapore à sec à nouveau ; le résidu est trituré dans Et_2O, essoré, lavé par Et_2O puis séché. On obtient 110 mg du composé attendu.

MH^+ : 836

RMN (DMSO + TFA)

1,40-1,80 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 3,90-4,80 : m : 10H ; 6,80-8,45 : m : 24H

I, 3TFA : R_1 =  , R_2 =  ,

EXEMPLE 4

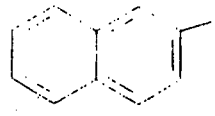
$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , C(=NR_6)(NR_7R_8) = -C(=NH)-$NH-CH_2$-  -CH_2NH_2

On met en suspension dans 8 ml de DCM, 535 mg du composé de la fraction 1 obtenue à l'EXEMPLE 3, étape A, on ajoute 8 ml de TFA puis on laisse 40 minutes sous agitation à TA. Après évaporation à sec du milieu, le résidu est trituré dans l'éther puis séché sous vide en présence de potasse. On obtient 520 mg du composé attendu.

MH^+ : 717

RMN (DMSO + TFA) ; 1,30-1,70 : m : 4H ; 2,20-3,30 : m : 8H ; 3,90 : s : 2H ; 4,40-4,70 : m : 4H ; 6,80-8,00 : m : 20H

EXEMPLE 5

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, $NR_4R_5 =$  , $C(=NR_6)(NR_7R_8) =$ 

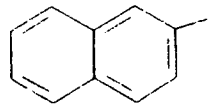
On mélange 960 mg du composé de la Préparation 3.8 dans 20 ml de DMF avec 852 mg du composé de la Préparation 1.2 et 280 µl de NEt_3, on ajuste à pH = 7-7,5 par addition de NEt_3. Après une nuit sous agitation, on évapore à sec puis le résidu est repris dans du méthanol et chromatographié sur Sephadex® LH 20 en éluant avec du méthanol. Les fractions contenant le produit sont réunies, évaporées puis reprises par 20 ml de butanol, 10 ml d'HCl, 1 N et 10 ml d'eau. Après agitation et décantation, la phase organique est évaporée. Le résidu est chromatographié sur Sephadex® LH 20 en éluant avec du méthanol et les fractions recueillies subissent le même traitement que précédemment. On obtient 180 mg du composé attendu.

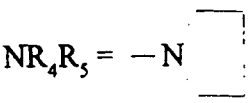
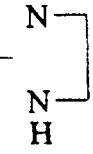
MH^+ : 674

RMN (DMSO + TFA)

1,00-1,70 : m : 4H ; 2,30-3,20 : m : 8H ; 4,05 : sd : 4H ; 4,50 : mt et 4,80 : mt : 2H ; 7,05-8,10 : m : 18H

EXEMPLE 6

I, HCl : $R_1 =$  , $R_2 =$  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, $NR_4R_5 =$  , $C(=NR_6)(NR_7R_8) =$ 

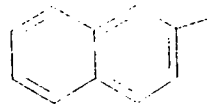
Ce composé est obtenu en opérant comme à l'EXEMPLE 5 à partir des composés des Préparations 3.9 et 1.2.

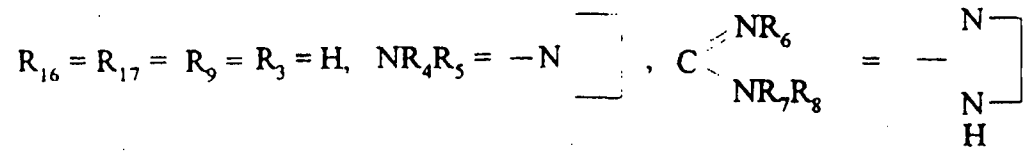
MH^+ : 658 : profil isotopique monochloré

RMN (DMSO + TFA)1,40-1,70 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 3,90 : sd : 4H ;

4,40-4,65 : m : 2H ; 6,70-8,00 : m : 15H

EXEMPLE 7

I, HCl : $R_1 =$  , $R_2 =$  ,

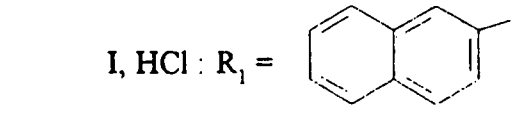


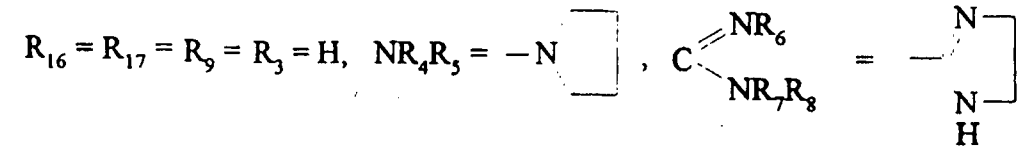
On dissout 880 mg du composé de la Préparation 1.2 dans 15 ml de DMF et 300 µl de NEt_3, on ajoute 1,12 g du composé de la Préparation 3.10 et laisse sous agitation 5 heures à TA. Après évaporation à sec du milieu, le résidu est repris par un mélange d'HCl 1 N et de butanol puis on décante et évapore à sec la phase supérieure. Le résidu est chromatographié sur Séphadex® LH20 en éluant avec MeOH. Le produit ainsi obtenu est repris par une solution d'HCl, 1 N dans le butanol, puis on évapore à sec, triture le résidu dans l'éther, essore, lave à l'éther et sèche pour obtenir 330 mg du produit attendu.

MH^+ : 730

RMN (DMSO + TFA) ; 1,45-2,25 : m : 4H ; 2,30-3,30 : m : 8H ; 3,85 : s : et 3,95 : s : 4H ; 4,50-4,70 : m : 4H ; 6,35-8,00 : m : 20H.

EXEMPLE 8





La réaction de débenzylation est effectuée selon J. Chem. Educ., 1987, 64, 1062.

On mélange 425 mg du composé de l'EXEMPLE 7 dans 20 ml de méthanol avec 120 mg de formiate d'ammonium en présence de 500 mg de Pd/C à 10 %, humide à 50 %. Après 24 heures de chauffage à reflux, on essore le palladium, le lave au méthanol et évapore le filtrat à sec ; le résidu est dissous dans du méthanol puis chromatographié sur Sephadex® LH 20 en éluant avec du méthanol. Le produit obtenu est repris par un mélange d'une solution d'HCl 2N dans l'eau et de butanol ; après agitation, la fraction aqueuse est extraite au butanol et les fractions organiques réunies sont évaporées à sec. Le résidu est repris à l'éther, essoré, lavé à l'éther et séché. On obtient 171 mg du produit attendu.

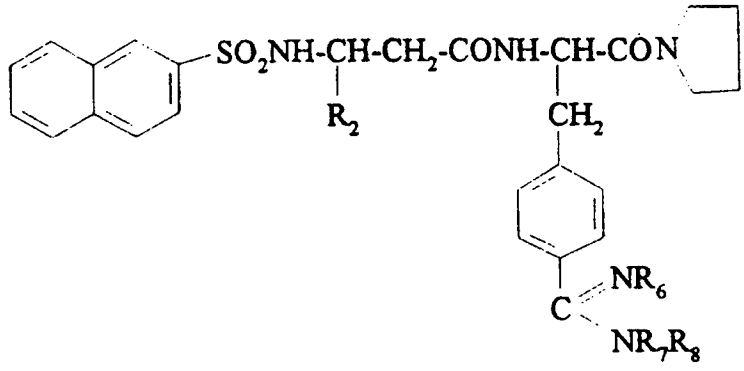
MH^+ : 640

RMN (DMSO + TFA)

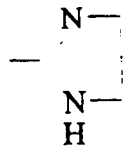
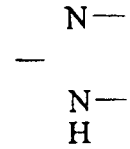
1,50-1,85 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 4,05 : s.d. : 4H ; 4,50-4,70 : m : 2H ; 6,40-8,20 : m : 15H

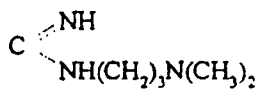
Les composés décrits dans le TABLEAU 8 sont préparés comme les EXEMPLES 7 et 8 ci-dessus.

TABLEAU 8

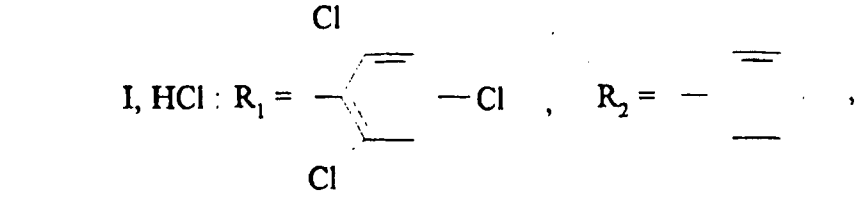


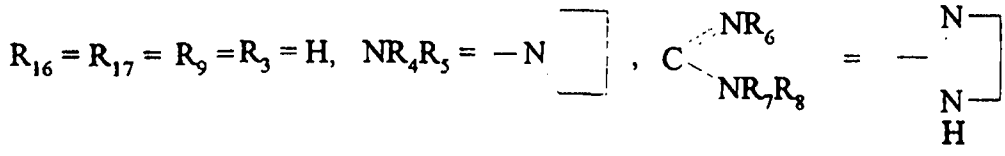
, HCl

Exemples	R_2	$-C(=NR_6)-NR_7R_8$	MH^+ RMN (DMSO + TFA)
9			MH^+ : 730 1,45-1,75 : m : 4H ; 2,40-3,40 : m : 8H ; 3,95 : s : et 4,00 : s : 4H ; 4,50-4,70 : m : 4H ; 6,40-8,10 : m : 20H
10			MH^+ : 640 1,45-1,80 : m : 4H 2,25-3,30 : m : 8H 3,95 : s : 4H 4,45-4,70 : m : 2H 6,30-8,20 : m : 15H

11			MH^+ : 683 1,45-1,80 : m : 4H 1,95-2,10 : m : 2H 2,75 : s.d. : 6H 2,50-3,60 : m : 12H 4,55 : m.t.: et 4,70 : mt: 2H 6,80-8,10 : m : 16H

EXEMPLE 12





On mélange 900 mg du composé de la Préparation 1.2 dans 10 ml de DMF et 550 µl de NEt_3 avec 1,04 g du composé de la Préparation 3.1 et l'on ajoute 1,3 g de BOP et une quantité suffisante de NEt_3 pour atteindre pH = 6-7. Après 5 heures sous agitation en maintenent le milieu à pH = 6-7 par addition de NEt_3, on dilue le milieu à l'éther puis on triture et laisse décanter (2 fois). On chromatographie l'huile sur Sephadex® LH 20 en éluant avec du méthanol puis le produit obtenu est à nouveau chromatographié sur silice en éluant avec un mélange chloroforme/méthanol (90/10 ; v/v). Le produit obtenu est lavé par AcOEt dans de l'eau, par AcOEt puis séché ; le solide est repris dans l'éther, essoré, puis lavé à l'éther et séché. On obtient 313 mg du produit attendu.

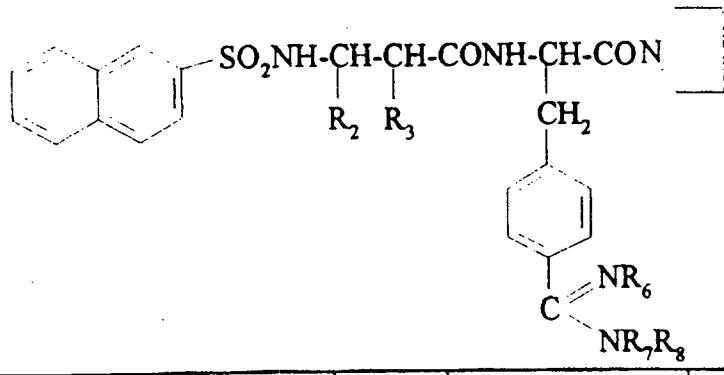
MH^+ : 676 : profil isotopique trichloré

RMN (DMSO + TFA)

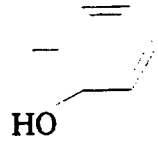
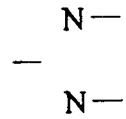
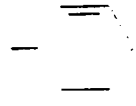
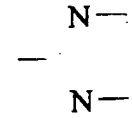
1,50-1,85 : m : 4H ; 2,70-3,20 : m : 8H ; 3,95 : s.e. : 4H ; 4,50-4,75 : m : 2H ; 6,90-8,00 : m : 11H

On opérant comme à l'EXEMPLE 12, on prépare les composés décrit dans le tableau ci-dessous.

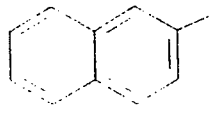
TABLEAU 9

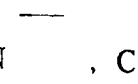
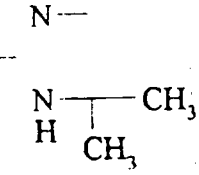


, HCl

Exemples	R_2	R_3	$-C(=NR_6)-NR_7R_8$	MH^+ RMN (DMSO + TFA)
13		H		MH^+ : 640 1,60-1,80 : m : 4H 2,60-3,50 : m : 8H 3,80 : s : et 4,00 : s : 4H 4,60-4,90 : m : 2H 6,90-8,70 : m : 15H
14		OH		MH^+ : 640 1,40-1,70 : m : 4H 2,50-3,20 : m : 8H 3,85 : s.d. : 4H 4,00 : d.d. : 1H 4,30-4,70 : m : 2H 6,55-8,10 : m : 16H

EXEMPLE 15

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , C  = 

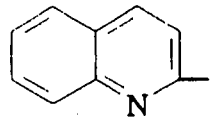
Ce composé est préparé à partir du composé préparé à l'EXEMPLE 2 étape A et en opérant comme à l'EXEMPLE 2 étape B en utilisant la 2-méthylpropane-1,2-diamine.

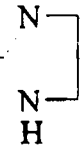
MH^+ : 652

RMN (DMSO + TFA)

1,30 : s : 6H ; 1,30-1,70 : m : 4H ; 2,25-3,20 : m : 8H ; 3,65 : s : 2H ; 4,40-4,70 : m : 2H ; 6,70-8,05 : m : 16H

EXEMPLE 16

I, 2HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

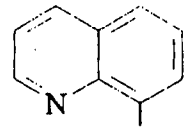
$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , C(=NR_6)(NR_7R_8) = 

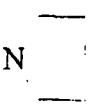
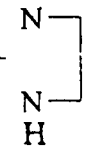
On dissout 0,812 g du composé de la Préparation 3.13 et 0,810 g du composé de la Préparation 1.2 dans 10 ml de DMF et on ajoute 1,22 g de BOP puis on ajoute à pH = 7 par addition de NEt_3. Après 18 heures sous agitation à TA, on évapore à sec. Le résidu est repris par AcOEt et une solution saturée de $NaHCO_3$ puis on lave par AcOEt, par le tampon $KHSO_4/K_2SO_4$, par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4 et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par le mélange $CHCl_3$/MeOH/ammoniaque concentré (10/0,5/0,1 ; v/v/v). On obtient 0,390 g du composé attendu.

MH^+ : 625

RMN (DMSO) : 1,5-1,8 : mt : 4H ; 2,5-3,7 : m : 8H ; 4 : s : 4H ; 4,4-4,6 : mt : 1H; 4,7-4,9 : mt : 1H ; 6,8-7 : mt : 3H ; 7-7,1 : mt : 2H ; 7,4 : d : 2H ; 7,7-8,1 : m : 5H ; 8,3-8,4 : m : 2H ; 8,7 : d : 1H ; 10,7 : s : 1H.

EXEMPLE 17

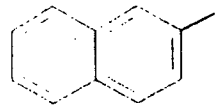
I, 2HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , C(=NR_6)(NR_7R_8) = 

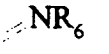
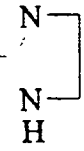
Ce composé est préparé en suivant le mode opératoire de l'EXEMPLE précédent à partir du composé de la Préparation 3.14 et de celui de la Préparation 1.2.

MH^+ : 625

RMN (DMSO) : 1,4-1,7 : mt : 4H ; 2,4-3,3 : m : 4H ; 4 : mt : 4H ; 4,5-4,7 : mt : 2H ; 6,7-6,9 : mt : 2H ; 7,2-8,4 : m : 16H ; 9 : mt : 1H ; 10,7 : s : 1H.

I, HCl : R_1 =  , R_2 = 

EXEMPLE 18

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , C(= )() = 

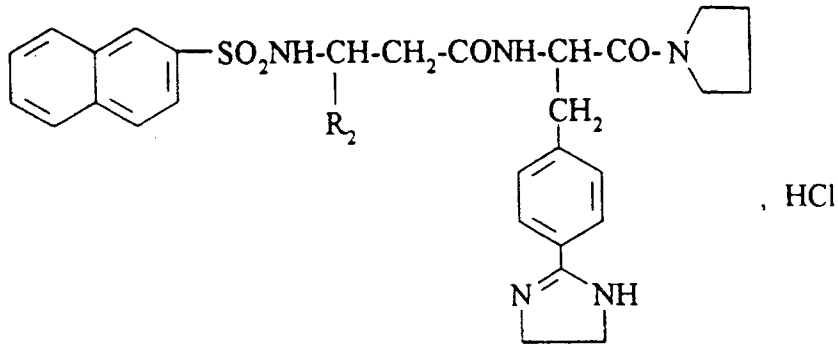
On place 740 mg du composé de la Préparation 1.2 dans 10 ml de DMF, on ajoute 240 µl de DIPEA puis 740 mg du composé de la Préparation 3.24. Après une nuit sous agitation à TA, on ajoute de l'éther, décante, dilue à nouveau par de l'éther puis on triture et décante. La phase organique est chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par MeOH. Les fractions utiles sont reprises dans un mélange contenant 5 ml de butanol, 5 ml d'HCl 1N et 5 ml d'AcOEt. La phase organique est lavée par 5 ml HCl 1N et évaporée à sec. Le résidu est dissous dans le méthanol et précipité à l'éther. On obtient 470 mg du composé attendu.

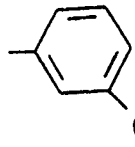
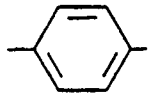
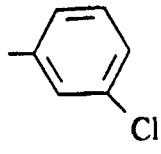
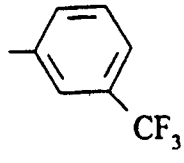
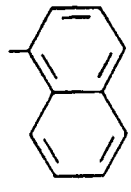
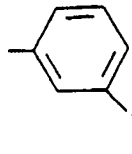
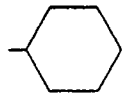
MH^+ : 682

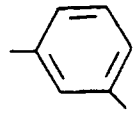
RMN (DMSO) : 1,00 : d : 6H ; 1,45-1,80 : m : 4H ; 2,30-3,20 : m : 8H ; 3,95 : sd : 4H ; 4,05-4,20 : m : 1H ; 4,50-4,70 : m : 2H ; 6,30-8,40 : m : 17H (15H aromatiques + 2H amides) ; 10,70 : se : 1H.

En procédant selon le mode opératoire décrit ci-dessus on prépare les composés selon l'invention du tableau ci-dessous à partir des composés des Préparations 3.25 à 3.32.

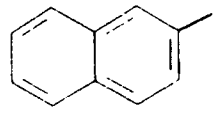
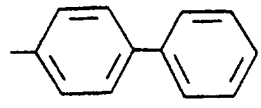
TABLEAU 10



Exemple	R_2	RMN	MH^+
19		(DMSO + TFA) 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,25-3,25 : m : 8H ; 3,40 : s : 3H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,45-4,75 : m : 2H ; 6,35-6,90 : mt : 4H ; 7,30-8,15 : m : 11H	654
20		(DMSO + TFA) 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,30-3,25 : m : 8H ; 3,40 : s : 3H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,60 : qt : 1H : 6,40 : d : 2H ; 6,90 : d : 2H ; 7,25-8,05 : m : 11H	654
21		(DMSO + TFA) 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,35-3,40 : m : 8H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,50-4,70 : m : 2H ; 6,75-7,00 : m : 4H ; 7,25-8,10 : m : 11H	658-660
22		(DMSO + TFA) 1,40-1,80 : m : 4H ; 2,40-3,40 : m : 8H ; 3,95 : sd : 4H ; 4,50-4,65 : mt : 1H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,90-8,00 : m : 15H	692
23		(DMSO + TFA) 1,20-1,60 : m : 4H ; 2,40-3,20 : m : 8H ; 3,95 : se : 4H ; 4,25-4,50 : mt : 1H ; 5,45 : t : 1H ; 7,00-7,90 : m : 18H	674
24		(DMSO + TFA) 1,50-1,75 : m : 4H ; 2,60-3,40 : m : 8H ; 4,00 : se : 4H ; 4,50-4,75 : m : 2H ; 6,55-8,10 : m : 15H	642
25		(DMSO + TFA) 0,60-1,70 : m : 15 H ; 1,80-2,20 : m : 2H .2,60-3,40 : m : 7H ; 3,90 : s : 4H ; 4,30-4,60 : m : 1H ; 7,25-8,25 : m : 11H	630

26		(DMSO + TFA) 1,50-1,80 : m : 4H ; 1,90 : s : 3H ; 2,20-3,30 : m : 8H ; 4,05 : sd : 4H ; 4,55-4,75 : m : 2H ; 6,60-8,10 : m : 15H	638

EXEMPLE 27

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , C(=NR_6)(NR_7R_8) = 

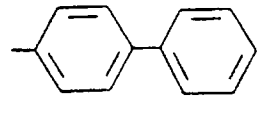
A) N-(2-(4-cyanophényl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)éthyl)-3-(biphényl-4-yl)-3-(N-Boc)aminopropionamide.

On place 1,19 g du composé de la Préparation 1.1 dans 30 ml d'acétonitrile et 0,46 ml de NEt_3 et on ajoute 1,46 g du composé de la Préparation 2.17. On abandonne une nuit à TA puis on évapore à sec, reprend par $KHSO_4/K_2SO_4$ et extrait par AcOEt. On lave par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 puis évapore à sec. Le composé attendu cristallise dans l'heptane, on essore, lave à l'heptane puis sèche pour obtenir 1,86 g.

B) Trifluoroacétate de N-(2-(4-cyanophényl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)éthyl)-3-(biphényl-4-yl)-3-aminopropionamide.

On laisse sous agitation à TA pendant 35 minutes un mélange contenant 1,82 g du composé de l'étape précédente dans 15 ml de DCM et 15 ml de TFA. On évapore à sec, dissout le résidu dans l'isopropanol et évapore à sec à nouveau. Le produit attendu cristallise dans Et_2O, il est essoré, lavé par Et_2O puis séché pour donner 1,37 g

C)

II : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 = 

On place 1,34 g du composé de l'étape précédente dans 25 ml de DCM et 850 µl de DIPEA, et on ajoute progressivement 522 g de chlorure de napht-2-ylsulfonyle dans 5 ml de DCM. Après 2 heures sous agitation à TA, on dilue par 60 ml de DCM puis on lave par $KHSO_4/K_2SO_4$, par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4, évapore à sec puis on chromatographie sur silice fine en éluant par du chloroforme contenant 1 % de MeOH. On obtient 0,802 g du composé attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 1,45-1,85 : m : 4H ; 2,40-3,35 : m : 8H ; 4,50-4,90 : mt : 2H ; 7,05-8,20 : m : 20H.

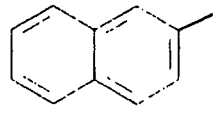
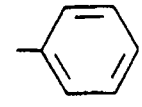
D)

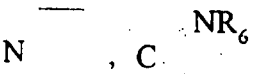
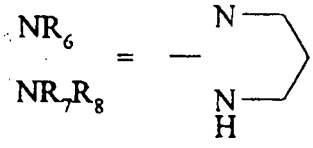
On place 0,778 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml d'EtOH anhydre saturé en HCl à 0°C ; on laisse sous agitation au réfrigérateur jusqu'à dissolution puis on abandonne 48 heures au réfrigérateur. On évapore à sec et sèche dessicateur sous vide en présence de potasse pendant 2 heures. On dissout dans 80 ml d'EtOH anhydre, ajoute 206 µl de DIPEA et 93 µl d'éthylènediamine. Après 24 heures à TA, on évapore à sec puis on chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par le méthanol. Les fractions contenant le produit sont reprises par un mélange de 6 ml de butanol et 6 ml d'HCl 1N. Après agitation et décantation, la phase organique est lavée par 3 ml de HCl 1N et évaporée sous vide. On reprend par Et_2O, le solide formé est essoré, lavé par Et_2O et séché pour donner 0,495 g du composé attendu.

MH^+ : 700

RMN : 1,40-1,80 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 3,80 : s : 2H ; 3,95 : s : 2H; 4,50-4,80 : mt : 2H ; 7,00-8,05 : m : 20H.

EXEMPLE 28

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , C 

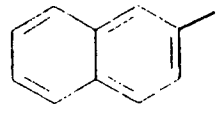
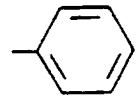
On dissout 0,790 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 2, étape A dans 10 ml d'EtOH saturé en HCl à 0°C et on laisse sous agitation 48 heures à 0°C. On évapore à sec puis on reprend par EtOH et évapore (2 fois). On reprend par DCM et évapore (2 fois). On reprend dans 20 ml d'EtOH puis neutralise par addition de NEt_3. On ajoute 0,109 ml de diaminopropane et on laisse 24 heures à TA. On

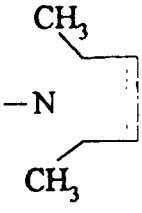
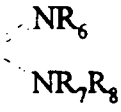
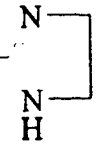
BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

évapore à sec, reprend par DCM, lave par $KHSO_4/K_2SO_4$. On effectue ensuite une chromatographie sur silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque concentré (10/1/1 ; v/v/v). On obtient 0,12 g du composé attendu.

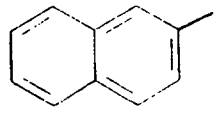
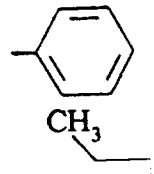
MH^+ : 638

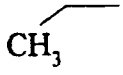
EXEMPLE 29

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  , C(= ) = 

A)

II : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 = 

On dissout 0,888 g du composé de la Préparation 3.2 et 0,957 g du composé de la Préparation 1.4 dans 5 ml de DMF ; on ajoute 1,22 g de BOP puis on ajuste à pH = 7 par addition de NEt_3. Après 18 heures sous agitation à TA, on évapore à sec puis on reprend par AcOEt. On lave par une solution de $NaHCO_3$, par $KHSO_4/K_2SO_4$, par une solution saturée de NaCl puis on sèche sur Na_2SO_4 et évapore. On reprend par de l'éther et quelques gouttes d'hexane puis on essore et sèche sur Na_2SO_4 pour obtenir 1,1 g du composé attendu.

B)

On dissout 1 g du composé de l'étape précédente dans 20 ml d'EtOH saturé en HCl à 0°C. Après 48 heures à +4°C, on évapore puis on reprend par EtOH (3 fois) puis on évapore et reprend par DCM (2 fois). Le résidu est repris par 20 ml de EtOH, puis on ajuste à pH = 7 par addtion de NEt_3 et on ajoute 0,122 ml d'éthylènediamine. Après 18 heures sous agitation à TA, on évapore à sec puis on reprend par DCM et lave par 10 ml de $KHSO_4/K_2SO_4$. On chromatographie sur silice en éluant par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (10/1/0,1 ; v/v/v) pour obtenir 0,640 g du composé attendu.

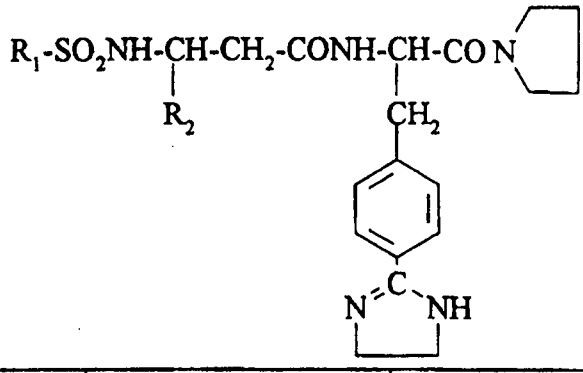
121

MH^+ : 650

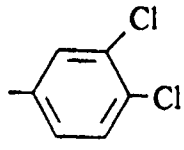
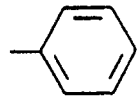
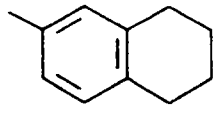
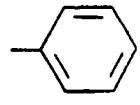
RMN (DMSO + TFA) : 0,8-1,2 : m : 4H ; 2,3-3,1 : m : 4H ; 4 : s : 4H ; 4,3-4,7 : m : 4H ; 5,4-5,7 : mt : 2H ; 6,8-7,9 : m : 15H ; 8,2 : d : 1H.

En opérant comme à l'EXEMPLE 12, on prépare les composés décrits dans le Tableau 11 ci-dessous.

TABLEAU 11

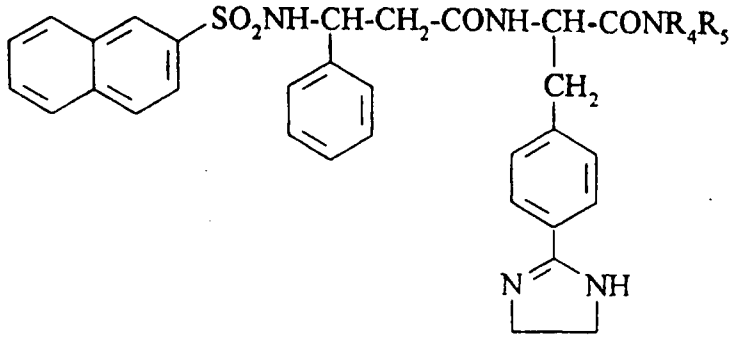


, HCl

Exemple	R_1	R_2	MH^+
30			642-644
31			628

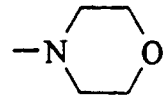
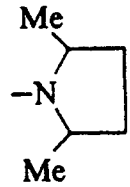
En opérant selon le mode opératoire de l'EXEMPLE 2, étapes A et B, on prépare les composés selon l'invention du Tableau ci-après.

TABLEAU 12

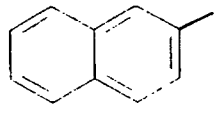
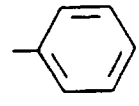


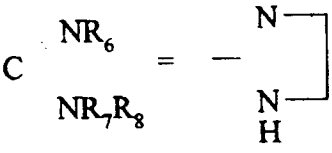
. HCl

92

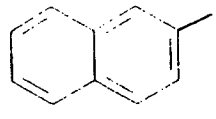
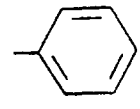
Exemple	-NR_4R_5	F°C/RMN (DMSO + TFA)	MH^+
32		170°C 2,40-3,45 : m : 12H ;4,00 : se : 4H ; 4,60-4,90 : m : 2H ; 6,80-8,15 : m : 16H	640
33		0,6-0,9 : mt : 6H ; 2,2-3 : m : 7H ; 3,9 : s : 4H ; 4,3-4,9 : m : 3H ; 6,7-7,8 : m : 15H ; 8,: d : 1H	626
34		0,6-1,6 : m : 8H ; 1,6-1,9 : mt : 2H ; 2,4-3,1 : m : 4H ; 3,2-4 : m : 6H ; 4,2-4,8 : m : 2H ; 6,8-7,9 : m : 15H ; 8 : s : 1H	652

EXEMPLE 35

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_{17} = H$, $R_9 + R_{16} = -CH_2-$, $-NR_4R_5 = -N$, C 

A)

II : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_{17} = H$, $R_9 + R_{16} = -CH_2-$, $-NR_4R_5 = -N$

On mélange 580 mg du composé obtenu à l'EXEMPLE 2, étape A avec 250 mg de paraformaldéhyde et 60 mg d'acide paratoluène sulfonique monohydrate dans 25 ml de benzène. On porte à reflux dans un appareil Dean Stark pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est ensuite lavé par une solution saturée de $NaHCO_3$, une solution saturée de NaCl puis séché sur Na_2SO_4 et évaporé à sec. Le résidu est

chromatographié sur silice fine en éluant par le chloroforme pour obtenir 165 mg du composé attendu.

RMN (DMSO + TFA) : 1,55-1,85 : m : 4H ; 2,40-3,40 : m : 8H ; 4,60-5,50 : m : 4H ; 6,90-8,30 : m : 16H.

B)

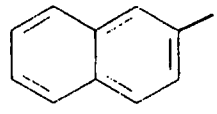
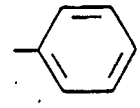
On procède comme à l'EXEMPLE 2, étape B pour obtenir le composé attendu qui est purifié par chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par MeOH.

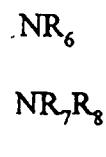
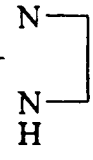
MH^+ : 636

RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,40-3,30 : m : 8H ; 3,95 : s : 4H ;

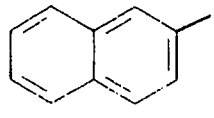
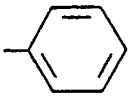
4,90-5,45 : m : 4H ; 6,90-8,10 : m : 16H.

EXEMPLE 36

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_{16} = R_{17} = H$, $R_9 = Me$, $-NR_4R_5$ =  , C  = 

A)

II : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_{16} = R_{17} = H$, $R_9 = Me$, $-NR_4R_5$ = 

On mélange 1,05 g du composé de l'EXEMPLE 2, étape A avec 0,262 g de carbonate de potassium dans 12 ml de DMF et on ajoute 423 µl d'iodure de méthyle. Le lendemain, on évapore à sec, puis on reprend par de l'eau et AcOEt. On lave à l'eau, par une solution saturée de NaCl puis on sèche sur Na_2SO_4. On obtient 0,6 g du composé attendu.

MH^+ : 595

RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,20-3,30 : m : 8H ; 2,55 : se : 3H ;

4,35-4,65 : mt : 1H ; 5,45-5,60 : mt : 1H ; 7,10-8,45 : m : 16H.

B)

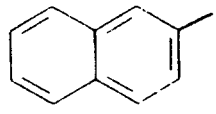
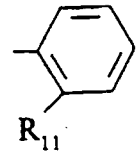
On procède comme à l'EXEMPLE 2, étape B, pour obtenir le composé attendu qui est purifié par chromatographie sur silice DCM/MeOH (93/7 ; v/v) puis par une deuxième chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par le méthanol, F = 154°C.

MH^+ : 638

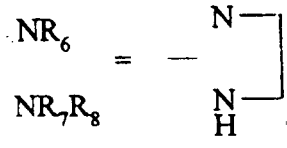
RMN (DMSO + TFA) : 1,20-1,80 : m : 4H ; 2,10-2,40 : mt : 2H ; 2,50 : se : 3H ; 2,40-3,20 : m : 6H ; 4,00 : s : 4H ; 4,40-4,70 : mt : 1H ; 5,35-5,55 : mt : 1H;

7,05-8,40 : m : 16H.

EXEMPLE 37

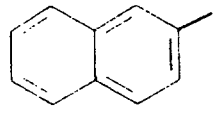
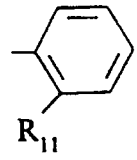
I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

R_{11}

$R_3 + R_{11} = -CH_2-$, $R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, $-NR_4R_5 = -N$, C 

NR_6 ; NR_7R_8 ; N ; N H

A)

II : R_1 =  , R_2 =  ,

R_{11}

$R_3 + R_{11} = -CH_2-$, $R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, $-NR_4R_5 = -N$ 

On prépare un mélange contenant 0,79 g du composé de la Préparation 3.35 0,79 g du composé de la Préparation 1.1 et 1,06 g de BOP dans 10 ml de DMF, on ajoute du DIPEA pour obtenir pH = 7 et on laisse sous agitation 2 heures à TA. On extrait par AcOEt, lave par H_2O, une solution de NaOH, 0,25 N, une solution d'HCl 0,25 N, de l'eau puis une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4 puis on évapore et le résidu est chromatographié sur silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH (95/5 ; v/v).

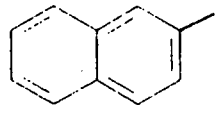
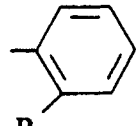
B)

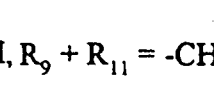
Le produit attendu est obtenu en procédant comme à l'EXEMPLE 2, étape B. Il est purifié par chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par DCM/MeOH (3/2 ; v/v)

MH^+ : 636

RMN (DMSO + TFA) : 1,40-1,80 : m : 4H ; 2,60-3,60 : m : 9H ; 3,95 : s : 4H ; 4,60-5,20 : m : 2H ; 6,20-8,50 : m : 15H.

EXEMPLE 38

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

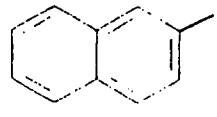
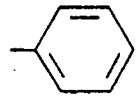
$R_3 = R_{16} = R_{17} = H$, $R_9 + R_{11} = -CH_2-CH_2-$, $-NR_4R_5$ = 

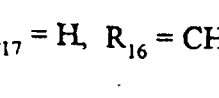
On place 533 mg du composé de la Préparation 3.37 dans 10 ml de DMF et 205 µl de DIPEA, on ajoute 573 mg du composé de la Préparation 1.2 puis on abandonne une nuit à TA. On dilue par 100 ml d'Et_2O puis on chromatographie la gomme formée sur Séphadex® LH 20 en éluant par MeOH. Les bonnes fractions sont réunies, essorées et le résidu est repris dans 6 ml de butanol et 6 ml d'HCl. La phase organique est décantée puis lavée avec 3 ml d'HCl 1N et évaporée à sec. Le produit cristallise dans Et_2O, il est essoré, séché pour donner 430 mg du composé attendu.

MH^+ : 650

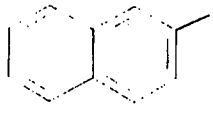
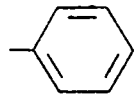
RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,90 : m : 4H ; 2,50-3,80 : m : 12H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,45-4,80 : m : 1H ; 5,40 : qd : 1H ; 6,75-8,35 : m : 15H.

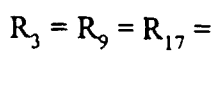
EXEMPLE 39

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_9 = R_{17} = H$, $R_{16} = CH_3$, $-NR_4R_5$ = 

A)

II : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_9 = R_{17} = H$, $R_{16} = CH_3$, $-NR_4R_5$ = 

On agite un milieu réactionnel contenant 710 mg du composé de la Préparation 3.2, 750 mg du composé de la Préparation 1.8 et 0,98 g de BOP dans 12 ml de

DMF, on ajoute du DIPEA pour amener à pH = 6. Après 2 heures sous agitation à TA, on extrait par AcOEt. Le produit brut obtenu est chromatographié sur silice en éluant par AcOEt/toluène (3/2 ; v/v). On obtient 0,52 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc.

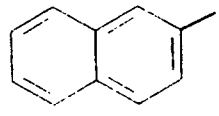
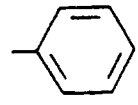
B)

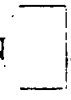
Le composé attendu est obtenu en procédent comme à l'EXEMPLE 2, étape B. Il est purifié sur Séphadex® LH 20 en éluant par DCM/MeOH (3/2 ; v/v).

MH^+ : 638

RMN (DMSO + TFA) : 1,40-,175 : m : 4H ; 2,30-3,20 : m : 11H ; 4,00 : s : 4H ; 4,60-5,40 : mt : 2H ; 6,80-7,15 : m : 16H.

EXEMPLE 40

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, $-NR_4R_5$ =  , C(= )() = 

A)

On traite 0,42 g du composé de l'EXEMPLE 2, étape A par 10 ml d'éthanol chlorhydrique saturé à -10°C. Après 72 heures à +4°C, on évapore à sec puis on sèche sous vide en présence de potasse. On obtient 0,51 g de produit non purifié sous forme de chlorhydrate.

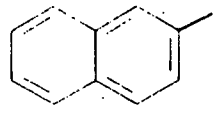
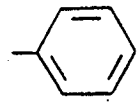
B)

0,5 g de l'imidate d'éthyle obtenu à l'étape précédente sont refroidis à 0°C et on verse, à 0°C, 10 ml d'éthanol ammoniacal saturé. On laisse revenir à TA. Le lendemain on évapore à sec puis on effectue une chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-MeOH (90/10 ; v/v) puis on effectue une autre chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par MeOH. On obtient 0,15 g du composé attendu, Fc = 180°C.

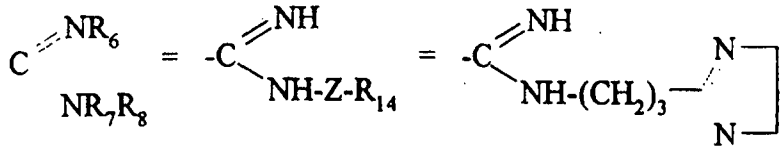
MH^+ : 598

RMN (DMSO) : 1,40-1,70 : m : 4H ; 2,25-3,10 : m : 8H ; 4,40-4,70 : m : 2H; 6,80-8,30 : m : 18H.

EXEMPLE 41

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, $-NR_4R_5 =$  ,



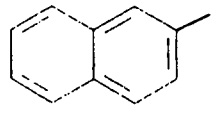
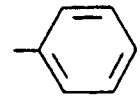
A) 4-Aminobutyronitrile.

Ce composé est préparé selon J. Am. Soc., 1952, 74, 1836. Dans une bombe, on place 6,7 ml de 4-bromobutyronitrile et 35 ml d'ammoniac liquide à 50°C. Après fermeture, la bombe est laissée à TA pendant 48 heures. Le résidu est repris par une solution de NaOH à 50 % puis extrait à l'éther ; la phase organique est séchée sur Na_2SO_4, évaporée à sec puis chromatographiée sur silice en éluant par DCM/MeOH/NH_4OH (90/10/0,3 ; v/v/v). On obtient 1,07 g du composé attendu.

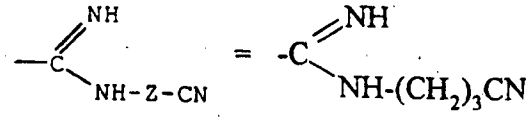
B)

On traite 0,62 g du composé à l'EXEMPLE 2, étape A par 10 ml d'éthanol chlorhydrique saturé à -10°C. Après 24 heures à +4°C, on évapore à sec, puis on sèche sous vide. On obtient 0,8 g de produit non purifié sous forme de chlorhydrate.

C)

II', HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, $-NR_4R_5 =$  ,



On dissout 0,8 g du composé préparé à l'étape ci-dessus dans 10 ml d'EtOH et on ajoute goutte à goutte 108 mg de 4-aminobutyronitrile dilué dans 10 ml d'EtOH. Le lendemain, on évapore à sec, reprend par MeOH puis on ajoute quelques gouttes d'éther chlorhydrique. Après évaporation à sec, on chromatographie sur silice en éluant par DCM/MeOH (90/10 ; v/v) pour obtenir 0,38 g du composé attendu, F = 144°C.

MH^+ : 665

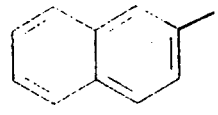
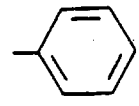
D)

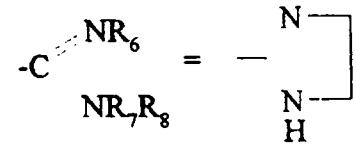
A 0°C, on verse 10 ml d'éthanol chlorhydrique saturé à -10°C sur 0,35 g du composé obtenu à l'étape précédente. On laisse au réfrigérateur une nuit. Le lendemain on évapore à sec et sèche sous vide en présence de KOH. Le produit obtenu (0,35 g) est dissout dans 80 ml d'éthanol ; on ajoute goutte à goutte 43 µl d'éthylène diamine dans 10 ml d'éthanol. Après une nuit sous agitation, on évapore à sec puis on effectue une chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (50/50 ; v/v). On obtient 0,075 g du composé attendu, F = 195°C.

MH^+ : 708

RMN (DMSO + TFA) : 1,35-1,50 : m : 4H ; 1,80-2,00 : mt : 2H ; 2,40-3,20 : m : 10H ; 3,40 : mt : 2H ; 3,70 : s : 4H ; 4,40-4,70 : mt : 2H ; 6,70-8,05 : m : 16H.

EXEMPLE 42

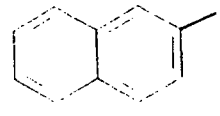
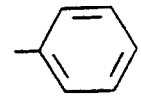
I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

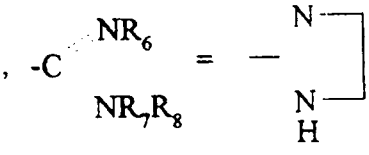
$R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, $-NR_4R_5 = -N(Et)_2$, 

Ce composé est préparé en suivant le procédé décrit à l'EXEMPLE 12 à partir des composés des Préparations 1.9 et 3.2.

MH^+ : 626

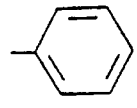
EXEMPLE 43

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, $-NR_4R_5 =$  , 

isomère (R,R).

A)

II : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, $-NR_4R_5 =$ 

isomère (R,R).

On mélange 1,44 g du composé de la Préparation 1.13 dans 40 ml d'acétonitrile avec 700 µl de DIPEA et 1,81 g du composé de la Préparation 3.39. Le précipité formé est dissous dans du DCM puis lavé par $KHSO_4/K_2SO_4$, une solution saturée de $NaHCO_3$, une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore à sec, le produit obtenu (1,57 g) est utilisé tel quel à l'étape suivante.

RMN (DMSO) : 1,40-1,60 ; m ; 4H ; 2,20-3,10 : m : 8H ; 4,40 : qd : 1H ; 4,60 : qd : 1H ; 6,80-8,35 : m : 18H.

B)

On met en suspension 1 g du produit de l'étape précédente dans 30 ml d'éthanol anhydre saturé en HCl à 0°C et on laisse sous agitation 24 heures au réfrigérateur. On évapore à sec, sèche au dessicateur en présence de potasse. On place le produit dans 100 ml d'éthanol anhydre et on ajoute 273 µl de DIPEA et 136 µl d'éthylènediamine. Après 24 heures sous agitation à TA, on évapore à sec, reprend dans un mélange butanol/chloroforme/HCl 1N (1/1/1 ; v/v/v). On décante puis on lave la phase organique par HCl 1N et évapore à sec. Le résidu est chromatographié sur Séphadex® LH 20 en éluant par MeOH. Le produit obtenu est traité par un mélange butanol/chloroforme/HCl 1N (1/1/1 ; v/v/v) puis concentré. Après cristallisation par Et_2O, les cristaux sont essorés, lavés par Et_2O puis séchés. On obtient 198 mg du composé attendu.

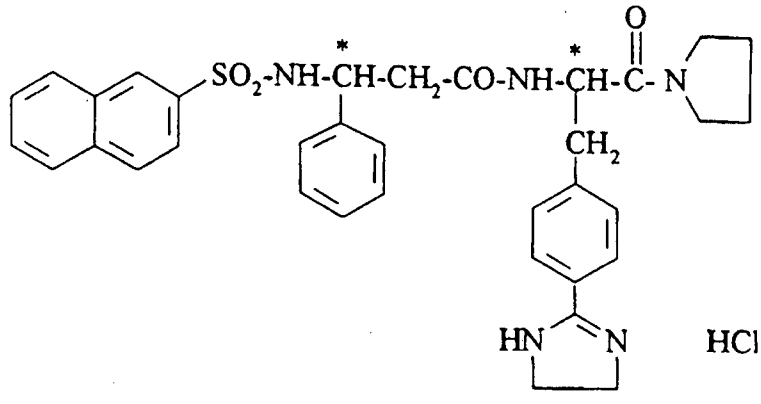
α_D^{25} = +38,1° (c = 1, DMF)

MH^+ : 624

RMN (DMSO) : 1,50-1,75 : m : 4H ; 2,40-2,70 : mt : 2H ; 2,75-3,25 : m : 6H ; 4,05 : s : 4H ; 4,55 : qd : 1H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,95-8,20 : m : 16H ; 8,50 : t : 2H ; 10,80 : se : 2H.

En utilisant le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 43 et dans les Préparations correspondantes, on prépare les différents isomères décrits dans le Tableau ci-après.

TABLEAU 13



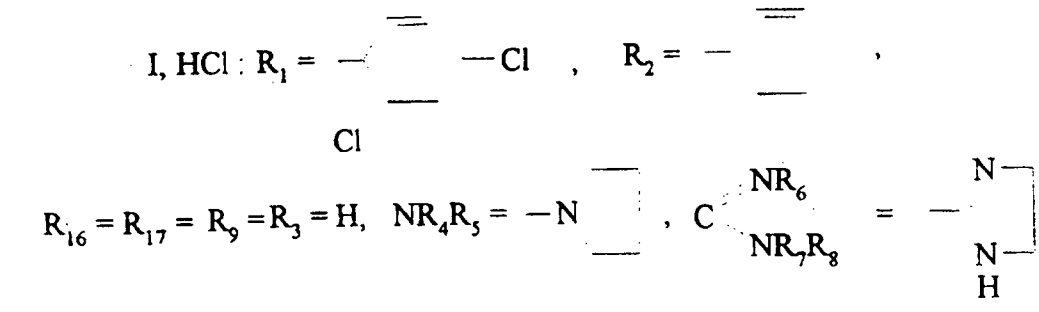
Exemple	Isomère	α_D^{25} = (c = 1, DMF) F°C	MH^+
44	(S,S)	-41,9°	624
45	(R,S)	+42,2°	624
46	(S,R)	F = 195-201°C	624

RMN (DMSO) de l'EXEMPLE 44 : 1,50-1,75 : m : 4H ; 2,40-2,70 : mt : 2H ; 2,75-3,25 : m : 6H ; 4,05 : s : 4H ; 4,55 : qd : 1H ; 4,75 : qd : 1H ; 6,95-8,20 : m: 16H ; 8,50 : t : 2H ; 10,80 : se : 2H.

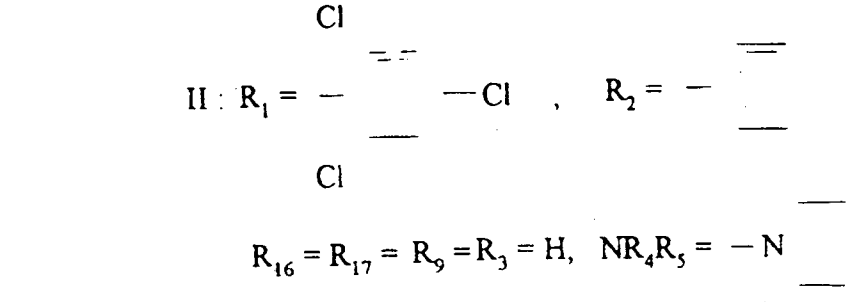
RMN (DMSO) de l'EXEMPLE 45 : 1,65-1,90 : m : 4H ; 2,40-3,45 : m : 8H ; 4,05 : s : 4H ; 4,55-4,85 : mt : 2H ; 6,95-8,25 : m : 16H ; 8,45 : t : 2H ; 10,80 : se : 2H.

RMN (DMSO + TFA) de l'EXEMPLE 46 : 1,50-1,80 : m : 4H ; 2,25-2,95 : m : 4H ; 3,00-3,40 : m : 4H ; 4,00 : s : 4H ; 4,30-4,75 : mt : 2H ; 6,80-8,15 : m : 16H.

EXEMPLE 47



isomère (R,R).



isomère (R,R).

Ces 2 composés sont préparés en 2 étapes successives en suivant le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 27, étapes C et D à partir du composé obtenu à la Préparation 4.2 et du chlorure de (2,4,6-trichlorophényl)sulfonyle.

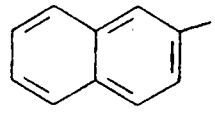
I : α_D^{25} = -24° (c = 0,5 ; MeOH)

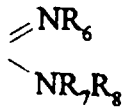
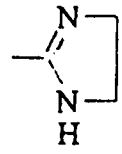
MH^+ : 676 avec profil isotopique trichloré.

RMN (DMSO) : 1,50-1,65 : m : 4H ; 2,45-3,20 : m : 8H ; 3,95 : s : 4H ; 4,40-4,70 : mt : 2H ; 7,05 : s : 5H ; 7,45 : d : 2H ; 7,50 : s : 2H ; 7,90 : d : 2H ; 8,45 : d : 1H ; 8,80 : d : 1H ; 10,70 : se : 1H.

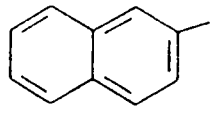
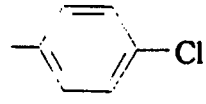
II : RMN (DMSO) : 1,50-1,60 : m : 4H ; 2,45-3,15 : m : 8H ; 4,40-4,55 : qd : 1H ; 4,60-4,75 : qd : 1H ; 7,05 : s : 5H ; 7,40 : d : 2H ; 7,50 : s : 2H ; 7,70 : d : 2H ; 8,40 : d : 1H ; 8,70 : d : 1H.

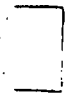
EXEMPLE 48

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  ,  = 

isomère (R,R)

II : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 = 

isomère (R,R)

Ce composé est préparé en 2 étapes en suivant le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 43, à partir des composés des Préparations 3.43 et 1.13.

I : α_D^{25} = +57° (c = 1 ; DMF)

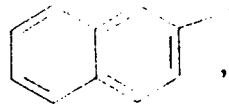
MH^+ : 658 et 660

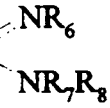
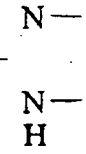
RMN (DMSO + TFA) : 1,40-1,60 : m : 4H ; 2,25-3,10 : m : 8H ; 3,95 : s : 4H ; 4,45-4,65 : mt : 2H ; 6,80-8,05 : m : 15H.

II : α_D^{25} = +61° (c = 1 ; DMF)

RMN (DMSO) : 1,40-1,60 : m : 4H ; 2,25-3,10 : m : 8H ; 4,35-4,60 : mt : 2H ; 6,85-8,05 : m : 15H ; 8,25 : t : 2H.

EXEMPLE 49

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 =  ,  = 

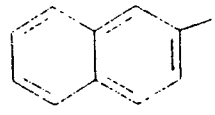
isomère (S), (R,S).

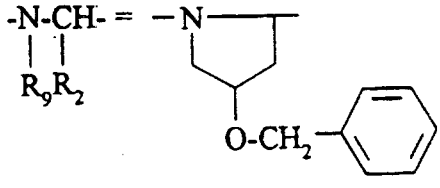
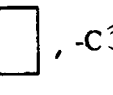
On mélange 800 mg du composé de la Préparation 1.2 dans 20 ml de DMF avec 250 µl de DIPEA et 933 mg du composé de la Préparation 3.45. Après une nuit sous agitation à TA, on dilue à l'éther puis on décante. La gomme formée est triturée dans l'éther puis on chromatographie sur Séphadex® LH 20 en éluant par MeOH. Les bonnes fractions sont évaporées et le résidu est repris dans un mélange butanol/AcOEt/HCl 1N (1/1/1 ; v/v/v). La phase organique est décantée et évaporée à sec, le résidu est repris dans Et_2O, essoré et séché pour donner 770 mg du composé attendu.

MH^+ : 638

RMN (DMSO + TFA) : 1,55-1,85 : m : 4H ; 2,05-3,50 : m : 11H ; 3,75 : s : 2H ; 4,00 : s : 2H ; 4,45-4,95 : mt : 1H ; 6,70-8,20 : m : 16H.

EXEMPLE 50

I, HCl : R_1 =  , $R_3 = R_{16} = R_{19} = H$,

 , $R_3 = H$, NR_4R_5 =  ,  =

Ce composé est préparé à partir du composé de la Préparation 3.46 et du composé de la Préparation 1.2 en suivant le mode opératoire de l'EXEMPLE 5.

RMN (DMSO + TFA) : 1,5-1,8 : mt : 6H ; 2,7-3,6 : m : 6H ; 3,6 : mt : 3H ; 3,6-3,9 : mt 8H ; 4,6-4,8 : mt : 2H ; 6,5 : d : 2H ; 6,8-7 : m : 4H ; 7,4-8,1 : m : 8H

8,4 : d : 2H.

EXEMPLE 51

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

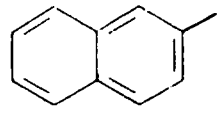
Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 43 mais en utilisant le chlorure de napht-1-ylsulfonyle dans la Préparation 3.38.

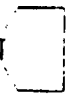
α_D^{25} = -18° (c = 1 ; DMF)

MH^+ : 624

RMN (DMSO) : 1,50-1,75 : m : 4H ; 2,25-3,20 : m : 8H ; 4,05 : s : 4H ; 4,50-4,75 : mt : 2H ; 6,85-8,70 : m : 18H (16H aromatiques + 2H).

EXEMPLE 54

I, 2HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

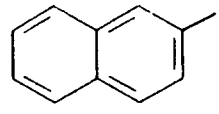
$R_{16} = R_9 = R_3 = H$, $R_{17} = -CH_3$, NR_4R_5 =  , $C(=NR_6)(NR_7R_8)$ = 

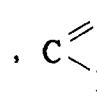
Ce produit est préparé en 2 étapes selon le mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 2 en utilisant les composés issus des Préparations 3.2 et 1.14.

MH^+ : 638

RMN (DMSO + TFA) : 0,95 : sd : 3H ; 1,30-1,60 : m : 4H ; 2,40-3,40 : m : 8H ; 4,00 : sd : 4H ; 4,75 : mt : 1H ; 6,65-8,15 : m : 16H.

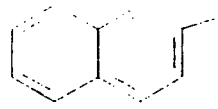
EXEMPLE 55

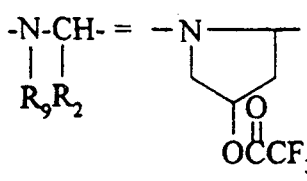
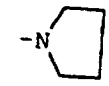
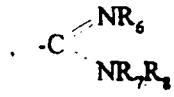
I, 2HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

$R_{16} = R_9 = R_3 = R_{17} = H$, NR_4R_5 =  , $C(=NR_6)(NR_7R_8)$ = $-C(=NH)(NH\text{-}(CH_2)_2\text{-}NH_2)$

isomère (R,R)

1,30 g du produit obtenu selon la mode opératoire de l'EXEMPLE 43, étape A sont agités pendant 18 heures à 4°C dans 45 ml de méthanol contenant 22 g d'HCl gaz. Le milieu réactionnel est concentré sous vide, reévaporé 2 fois par MeOH et le résidu séché sous vide en présence de KOH. A ce produit dissous dans 250 ml de méthanol on ajoute en 90 minutes 0,18 ml d'éthylènediamine diluée dans 15 ml de méthanol puis on agite encore 18 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous vide à 10 ml, on ajoute une solution Et_2O/HCl pour amener à pH = 3 et concentre à sec. Le résidu est purifié par chromatographie de partition sur Séphadex® G 25 en utilisant le système de solvants nBuOH/iPrOH/H_2O (4/0,2/5 ; v/v/v). On isole d'abord le produit avec l'amidine cyclisée (410 mg) telle que décrite à l'EXEMPLE 43 puis le produit avec l'amidine ouverte attendu (410 mg).

I, HCl : R_1 =  , $R_3 = R_{16} = R_{19} = H$,

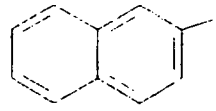
-N-CH- =  , $R_3 = H$, NR_4R_5 =  , 

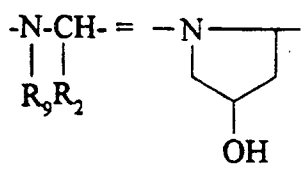
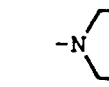
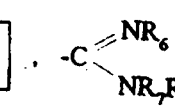
On dissout 0,4 g du composé obtenu à l'exemple précédent dans 8 ml de TFA et 0,2 ml de thioanisol. Après 24heures sous agitation à TA, on évapore puis le résidu est repris par Et_2O et essoré. On lave plusieurs fois à l'éther puis on sèche sur Na_2SO_4 pour obtenir 0,385 g du composé attendu.

MH^+ : 700

RMN (DMSO + TFA) : 1,7-2,1 : mt : 6H ; 2,5 : d : 2H ; 2,9-3,7 : m : 13 H ; 3,7-4 : m : 13 H ; 4,8 : mt : 1H ; 5,3 : mt : 1H ; 7,2-8,3 : m : 10 H ; 8,5 : s : 1H.

EXEMPLE 52

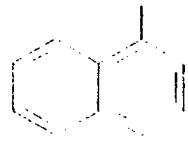
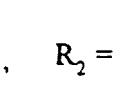
I, HCl : R_1 =  , $R_3 = R_{16} = R_{19} = H$,

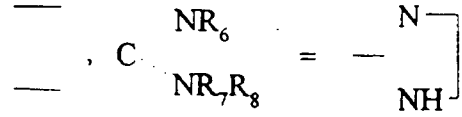
-N-CH- =  , $R_3 = H$, NR_4R_5 =  , 

Le composé obtenu à l'exemple précédent est mis en solution dans 50 ml de MeOH contenant 0,106 g de KOH. Après 18 heures sous agitation à TA, on acidifie à pH = 2 par addition d'une solution saturée d'HCl gaz dans le dioxane. On évapore, reprend par 5 ml d'eau et triture. On essore, lave par de l'eau puis sèche pour obtenir 0,160 g du composé attendu.

MH^+ = 604

EXEMPLE 53

I, HCl : R_1 =  , R_2 =  ,

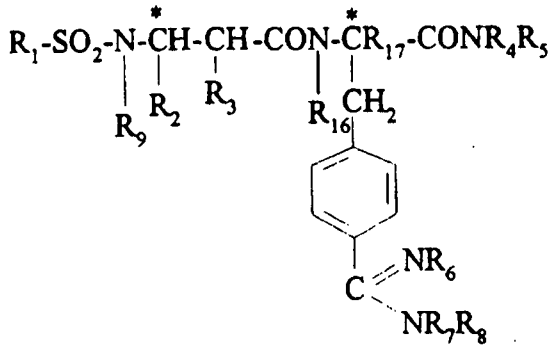
$R_{16} = R_{17} = R_9 = R_3 = H$, NR_4R_5 = 

isomère (R,R)

BNSDOCID <WO 9725315A1 1 >

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule :



(I)

dans laquelle :

- R_1 représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{10} ;
- R_2 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11}, un phényl(C_1-C_4)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par R_{11}, un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11}, un cyclohexyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11};
- ou R_2 et R_9 sont liés ensemble et constituent un (C_3-C_5)alkylène non substitué ou substitué par R_{12} ou un (C_2-C_4)alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre et non substitué ou substitué par R_{12} ;
- ou R_2 et R_9 ensemble avec l'atome de carbone et l'atome d'azote auxquels ils sont liés constituent la tétrahydroisoquinoline non substituée ou substituée une ou plusieurs fois par un halogène, un hydroxy, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, ou un benzyloxy ;
- R_3 représente l'hydrogène ou un hydroxy ;
- R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- ou R_4 et R_5 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, 4-oxopipérid-1-yle, dihydropyrrol-1-yle, dihydroimidazol-2-yle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{13} ;

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

α_D^{25} = + 37,6° (c = 0,5 ; DMF)

RMN (DMSO + TFA) : 1,50-1,70 : m : 4H ; 2,30-3,15 : m : 10H ; 3,70 : t : 2H ; 4,55 : t : 1H ; 4,70 : t : 1H ; 6,90-8,10 : m : 16H.

EXEMPLE 56 Gélule dosée à 10 mg

Composé de l'EXEMPLE 43 (poids exprimé en équivalent sous forme non salifiée)	10,0 mg
Lactose monohydraté 200 mesh	QS
Méthylhydroxypropylcellulose 6 mPa.s	3,0 mg
Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	4,5 mg
Stéarate de magnésium	1,5 mg
Eau purifiée pour granulation humide	

Pour une gélule "blanc-opaque" taille n° 3 remplie à 150 mg

EXEMPLE 57 Comprimé nu sécable dosé à 50 mg

Composé de l'EXEMPLE 43 (poids exprimé en équivalent sous forme non salifiée)	50,0 mg
Lactose monohydraté 200 mesh	QS
Cellulose microcristalline 50 µm	27,0 mg
Méthylhydroxypropylcellulose 6 mPa.s	3,6 mg
Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	5,4 mg
Stéarate de magnésium	1,8 mg
Eau purifiée pour granulation humide	

Pour un comprimé nu sécable terminé à 180 mg

EXEMPLE 58 Gélule dosée à 1mg

Composé de l'EXEMPLE 43 (poids exprimé en équivalent sous forme non salifiée)	1,0 mg
Lactose monohydraté 200 mesh	QS
Méthylhydroxypropylcellulose 6 mPa.s	3,0 mg
Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	4,5 mg
Stéarate de magnésium	1,5 mg
Eau purifiée pour granulation humide	

Pour une gélule "blanc-opaque" taille n° 3 remplie à 100 mg.

BNSDOCID <WO 9725315A1 1 >

- R_6 représente l'hydrogène, R_6 peut également représenter R_8 lorsque R_7 est l'hydrogène ;
- R_7 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_8 représente l'hydrogène; un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R_{13} ; ou un groupe ZR_{14} ;
- ou R_7 et R_8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, tétrahydropyrimidin-2-yle, pipérazin-1-yle ou piperazin-1-yle substitué en position 4 par un (C_1-C_4)alkyle ou un benzyle ;
- ou, lorsque R_7 est l'hydrogène, R_6 et R_8 sont liés ensemble pour former un (C_2-C_4)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_9 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un phényl(C_1-C_4)alkyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R_{11} ;
- R_{10} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un hydroxy, un amino, un (C_1-C_4)alkylamino ou un di(C_1-C_4)alkylamino ;
- R_{11} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un trifluorométhyle, un phényle, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy ou un benzyloxy ;
- ou R_{11} est en position ortho du phényle représentant R_2 et forme avec R_3 un groupe méthylène ou un groupe éthylène ;
- ou R_{11} est en position ortho du phényle représentant R_2 et forme avec R_9 un groupe méthylène ou un groupe éthylène ;
- R_{12} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy, un benzyloxy, un oxo, un phényle, un acétyloxy ou un trifluoroacétyloxy ;
- R_{13} représente un (C_1-C_4)alkyle, un halogène ou un hydroxy ;
- R_{14} représente un méthyle, un amino, un (C_1-C_4)alkylamino, un di(C_1-C_4) alkylamino, un tri(C_1-C_4)alkylammonium, un amidino, un (C_1-C_4)alkylamidino, un guanidino, un (C_1-C_4)alkylguanidino, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alcoxycarbonyle, un groupe -AlkN(R_{15})Alk'N(R'_{15})$_2$, ou un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, perhydroazépin-1-yle, pyridyle, imidazolyle, dihydroimidazolyle, imidazolidinyle, pyrimidinyle, et indolyle ;
- R_{15} et R'_{15} représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;

- R_{16} représente l'hydrogène ou un méthyle, ou R_{16} forme avec R_9 un groupe méthylène ;
- R_{17} représente l'hydrogène ou un méthyle ;
- Alk et Alk' représentent indépendamment l'un de l'autre un $(C_1$-$C_4)$alkylène ;
- Z représente un $(C_2$-$C_{12})$alkylène ou un $(C_1$-$C_6)$alkylène interrompu ou substitué par un $(C_5$-$C_7)$cycloalkyle ou par un phényle ;
- C* représente un atome de carbone asymétrique ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

2. Un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :
- R_1 représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{10} ;
- R_2 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11}, un phényl$(C_1$-$C_4)$alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par R_{11} ou un naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{11} ;
- ou R_2 et R_9 sont liés ensemble et constituent un $(C_3$-$C_5)$alkylène non substitué ou substitué par R_{12} ou un $(C_2$-$C_4)$alkylène interrompu par un atome d'oxygène ou un atome de soufre et non substitué ou substitué par R_{12} ;
- ou R_2 et R_9 ensemble avec l'atome de carbone et l'atome d'azote auxquels ils sont liés constituent la tétrahydroisoquinoline non substituée ou substituée une ou plusieurs fois par un halogène, un hydroxy, un $(C_1$-$C_4)$alkyle, un $(C_1$-$C_4)$alcoxy ou un benzyloxy ;
- R_3 représente l'hydrogène ou un hydroxy ;
- R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un $(C_1$-$C_4)$alkyle ;
- ou R_4 et R_5 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, 4-oxopipérid-1-yle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués par R_{13} ;
- R_6 représente l'hydrogène, R_6 peut également représenter R_8 lorsque R_7 est l'hydrogène ;
- R_7 représente l'hydrogène ou un $(C_1$-$C_4)$alkyle ;
- R_8 représente l'hydrogène; un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R_{13} ; ou un groupe ZR_{14} ;

108

- ou R_7 et R_8 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : pyrrolidin-1-yle, pipérid-1-yle, perhydroazépin-1-yle, morpholin-4-yle, pipérazin-1-yle ou piperazin-1-yle substitué en position 4 par un (C_1-C_4)alkyle ou un benzyle ;
- ou, lorsque R_7 est l'hydrogène, R_6 et R_8 sont liés ensemble pour former un (C_2-C_4)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_9 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle ou un phényl(C_1-C_4)alkyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par R_{11} ;
- R_{10} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un (C_1-C_4)alcoxy, un hydroxy, un amino, un (C_1-C_4)alkylamino ou un di(C_1-C_4)alkylamino ;
- R_{11} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy ou un benzyloxy ;
- R_{12} représente un halogène, un (C_1-C_4)alkyle, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy, un benzyloxy, un oxo ou un phényle ;
- R_{13} représente un (C_1-C_4)alkyle, un halogène ou un hydroxy ;
- R_{14} représente un méthyle, un amino, un (C_1-C_4)alkylamino, un di(C_1-C_4) alkylamino, un tri(C_1-C_4)alkylammonium, un amidino, un (C_1-C_4)alkylamidino, un guanidino, un (C_1-C_4)alkylguanidino, un hydroxy, un (C_1-C_4)alcoxy, un (C_1-C_4)alcoxycarbonyle, un groupe -$AlkN(R_{15})Alk'N(R'_{15})_2$, ou un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidin-1-yle, pipéridin-1-yle, perhydroazépin-1-yle, pyridyle, imidazolyle, dihydroimidazolyle, imidazolidinyle, pyrimidinyle, et indolyle ;
- R_{15} et R'_{15} représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle ;
- R_{16} représente l'hydrogène ;
- R_{17} représente l'hydrogène ;
- Alk et Alk' représentent indépendamment l'un de l'autre un (C_1-C_4)alkylène ;
- Z représente un (C_2-C_{12})alkylène ou un (C_1-C_6)alkylène interrompu ou substitué par un (C_5-C_7)cycloalkyle ou par un phényle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

3. Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 répondant à au moins l'une des conditions suivantes :

a - R_1 représente un naphtyle, un quinolyle ou un trichlorophényle ; R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{16} et R_{17} étant tels que définis à la revendication 1;

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

b - R_2 représente un phényle non substitué ou substitué par R_{11} ; R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{16} et R_{17} étant tels que définis à la revendication 1;

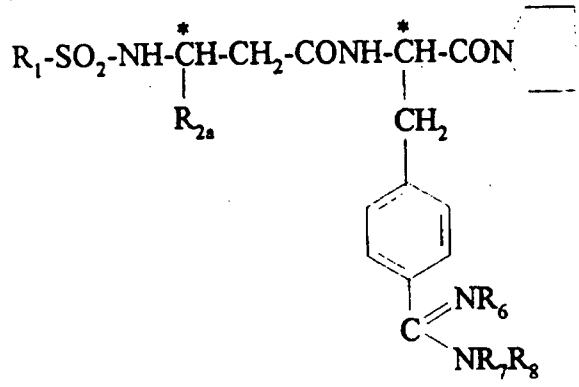
c - NR_4R_5 représente un groupe pyrrolidin-1-yle, R_1 R_2, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{16} et R_{17} étant tels que définis à la revendication 1;

d - $C(NR_6)NR_7R_8$ représente un 4,5-dihydroimidazol-2-yle ; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_9, R_{16} et R_{17} étant tels que définis à la revendication 1;

e - $R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$, R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, et R_8, étant tels que définis à la revendication 1;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

4. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 de formule :



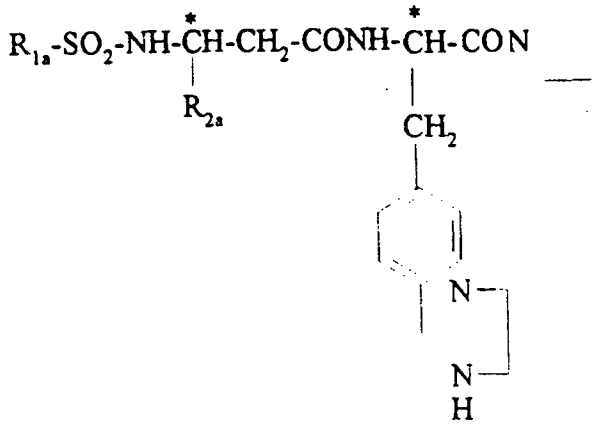
(Ia)

dans laquelle :

- R_{2a} représente un phényle non substitué ou substitué en position meta ou para par R_{11} ; un napht-1-yle ou un napht-2-yle ;
- R_1, R_6, R_7, R_8 et R_{11} sont tels que définis dans la revendication 1 pour (I) ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

5. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3 ou 4 de formule :



(I'a)

dans laquelle :

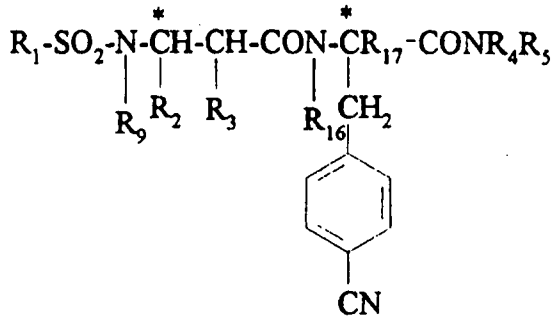
110

- R_{1a} représente un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 2, 4, 6-trichlorophényle ou un quinol-2-yle ;
- R_{2a} est tel que défini dans la revendication 4 pour (Ia) ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

6. Un composé de formule (I'a) selon la revendication 5 dans laquelle R_{2a} est un phényle non substitué ou substitué en position méta ou en position para par R_{11}.
7. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 présentant une isomérie (R,R) sur les atomes de carbone marqués C*.
8. Un procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

a1) on traite un composé de formule :



(II)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_9, R_{16}, R_{17} et C* ont les définitions données dans la revendication 1 pour (I), sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, avec un alcool de formule R-OH dans laquelle R représente un (C_1-C_4)alkyle, en milieu acide, pour former un imidate intermédiaire sur lequel on fait réagir une amine de formule HNR_7R_8 (III) ou une diamine de formule $H_2NR_6R_8NH_2$ (IV) dans lesquelles R_6, R_7, R_8 ont les définitions données dans la revendication 1 pour (I) ;

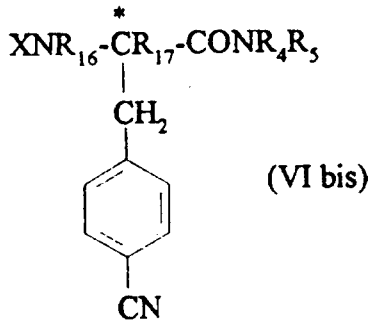
b1) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel,

c1) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

9. Un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

a2) on traite un composé de formule :

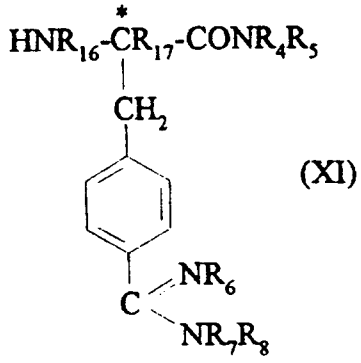
111



(VI bis)

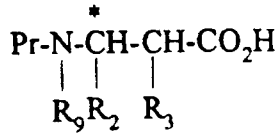
dans laquelle X représente l'hydrogène ou un groupe Boc, et R_4, R_5 et C* sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1, sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, avec un alcool de formule R-OH dans laquelle R représente un (C_1-C_4)alkyle, en milieu acide, pour former un imidate intermédiaire sur lequel on fait réagir une amine de formule HNR_7R_8 (III) ou une diamine de formule $H_2NR_6R_8NH_2$ (IV) dans lesquelles R_6, R_7, R_8 ont les définitions données pour (I) dans la revendication 1 :

b2) on effectue le couplage du composé ainsi obtenu de formule :



(XI)

- soit avec un composé de formule :

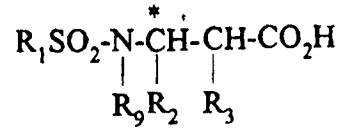


(XII)

dans laquelle R_2, R_3 et R_9 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et Pr représente un groupement protecteur, puis, après déprotection de l'amine en milieu acide, on fait agir un halogènure de sulfonyle de formule R_1SO_2Hal dans laquelle R_1 est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 et Hal représente un halogène, par exemple le chlore ;

- soit avec un composé de formule :

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >



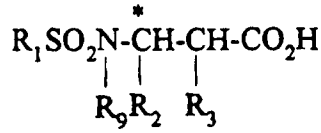
(V)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_9 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 :

c2) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel;

d2) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

10 Un composé de formule :



(V)

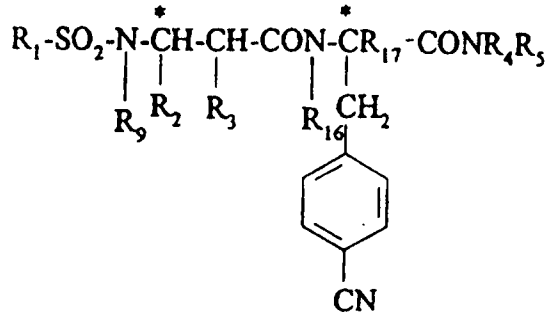
dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_9 et C* sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1,

étant entendu que

- lorsque R_1 représente phényle ou p-tolyle et R_3 représente l'hydrogène, alors R_2 et R_9 ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés, ne représentent ni pyrrolidinyle, ni 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, et,

- lorsque R_1 représente p-tolyle et R_9 représente l'hydrogène, alors R_2 ne représente pas un phénylène non substitué.

11 Un composé de formule :



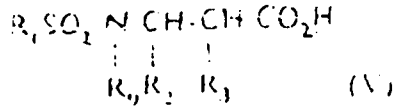
(II)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_9, R_{16}, R_{17} et C* ont les définitions données pour (I), dans la revendication 1.

12. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 26 mai 1997 (26.05.97); revendication 10 modifiée; nouvelle revendication 11 ajoutée; revendications 11 et 12 renumérotées 12 et 13; autres revendications inchangées (2 pages)]

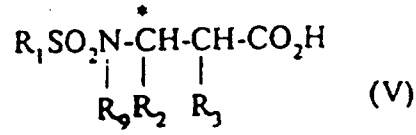


dans laquelle R_1, R_2, R_3 et R_9 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 :

c2) on isole le composé de formule (I) ainsi obtenu sous forme de base ou de sel;

d2) le cas échéant, on prépare un autre sel du composé de formule (I).

10. Un composé de formule :



(V)

dans laquelle R_1 représente un phényle, un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un quinolyle, un isoquinolyle, lesdits cycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_{10}; à condition que R_1 ne représente pas p-tolyle; R_2, R_3, R_9 et C* sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1,

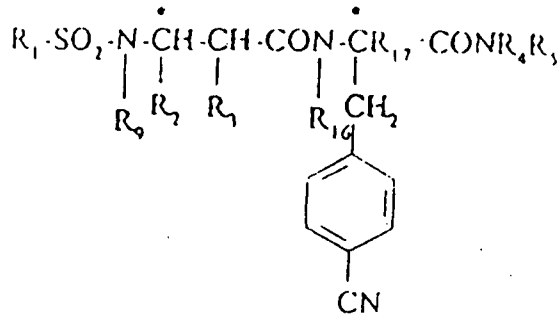
étant entendu que

- lorsque R_1 représente phényle et R_3 représente l'hydrogène, alors R_2 et R_9 ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés, ne représentent ni pyrrolidinyle, ni 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle.

11 Composé, de formule V, selon la revendication 10 dans lequel R_1 représente naphtyle, quinolyle ou trichlorophényle et R_3 représente un atome d'hydrogène, R_2, R_9 et C* étant tels que définis à la revendication 10.

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

12. Un composé de formule :



(II)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_9, R_{16}, R_{17} et C* ont les définitions données pour (I), dans la revendication 1.

13. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D233/26 A61K31/415 C07D295/18 C07C311/19 C07D233/24
C07D239/06 C07D401/12 C07D403/10 C07D403/12 C07D207/48
C07D215/36 C07C311/20

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 6 C07D C07C

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002028232 * voir BRN = 7386598 * & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 19, 1995, LETCHWORTH GB, pages 2439-2446, ---	10
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028233 * voir BRN = 5882025 * & TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 7, 1993, OXFORD GB, pages 1111-1114, --- -/--	10

[X] 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

2

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 March 1997	07. 04. 97
Name and mailing address of the ISA 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	Authorized officer Fink, D

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

116

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00026

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028234 * voir BRN = 6613232 * & TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 47, 1993, OXFORD GB, pages 7557-7560, ---	10
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028235 * voir BRN = 4939882 * & CHEMISCHE BERICHTE, vol. 95, 1962, WEINHEIM DE, pages 1009-1015, ---	10
A	EXP. OPIN. THER. PATENTS, vol. 5, no. 4, April 1995, pages 331-339, XP002014976 J.E. BURKE ET AL.: "Bradykinin receptor antagonists" cited in the application see the whole document -----	1-7,12

2

BNSDOCID <WO 9725315A1 | >

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 97/00026

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D233/26 A61K31/415 C07D295/18 C07C311/19 C07D233/24
C07D239/06 C07D401/12 C07D403/10 C07D403/12 C07D207/48
C07D215/36 C07C311/20

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultee (systeme de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D C07C

Documentation consultee autre que la documentation minimale dans la mesure ou ces documents relevent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de donnees electronique consultee au cours de la recherche internationale (nom de la base de donnees, et si cela est realisable, termes de recherche utilises)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie *	Identification des documents cites, avec, le cas echeant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme GmbH, Frankfurt DE XP002028232 * voir BRN = 7386598 * & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, no. 19, 1995, LETCHWORTH GB, pages 2439-2446, ---	10
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028233 * voir BRN = 5882025 * & TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 7, 1993, OXFORD GB, pages 1111-1114, --- -/--	10

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[ ] Les documents de familles de brevets sont indiques en annexe

* Categories speciales de documents cites:

"A" document definissant l'etat general de la technique, non considere comme particulierement pertinent

"E" document anterieur, mais publie a la date de depot international ou apres cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorite ou cite pour determiner la date de publication d'une autre citation ou pour une raison speciale (telle qu'indiquee)

"O" document se referant a une divulgation orale, a un usage, a une exposition ou tous autres moyens

"P" document publie avant la date de depot international, mais posterieurement a la date de priorite revendiquee

"T" document ulterieur publie apres la date de depot international ou la date de priorite et n'appartenenant pas a l'etat de la technique pertinent, mais cite pour comprendre le principe ou la theorie constituant la base de l'invention

"X" document particulierement pertinent; l'invention revendiquee ne peut être consideree comme nouvelle ou comme impliquant une activite inventive par rapport au document considéré isolement

"Y" document particulierement pertinent; l'invention revendiquee ne peut être consideree comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associe à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du metier

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

Date à laquelle la recherche internationale a ete effectivement achevee	Date d'expedition du present rapport de recherche internationale
25 Mars 1997	07. 04. 97

Nom et adresse postale de l'administration chargee de la recherche internationale	Fonctionnaire autorise
Office Europeen 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	Fink, D

Formulaire PCT ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

BNSDOCID <WO 9725315A1 I >

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 97/00026

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie *	Identification des documents cites, avec, le cas echeant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028234 * voir BRN = 6613232 * & TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 47, 1993, OXFORD GB, pages 7557-7560, ---	10
X	DATABASE CROSSFIRE Beilstein Informationssysteme, Frankfurt DE XP002028235 * voir BRN = 4939882 * & CHEMISCHE BERICHTE, vol. 95, 1962, WEINHEIM DE, pages 1009-1015, ---	10
A	EXP. OPIN. THER. PATENTS, vol. 5, no. 4, Avril 1995, pages 331-339, XP002014976 J.E. BURKE ET AL.: "Bradykinin receptor antagonists" cité dans la demande voir le document en entier -----	1-7,12

136

Accession No. (AN): 2002:642428 CHEMCATS
Catalog Name (CO): ChemDiv, Inc. Product Library
Publication Date (PD): 26 Apr 2001

P.D. 00-00-00
P. 1-2
2

COMPANY INFORMATION

XP-002206094

ChemDiv, Inc.
11575 Sorrento Valley Road
Suite 210
San Diego, CA, 92121
USA

Phone: +1-858-794-4860
Fax: +1-858-794-4931
Email: info@chemdiv.com
Web: http://www.chemdiv.com

ChemDiv, Inc.
The Vision Centre
5 Eastern Way
Bury St Edmunds
Suffolk, IP23 7AB
United Kingdom

Phone: +44 (0)1284 749698
Fax: +44 (0)1284 749693
Email: info@chemdiv.com

Contact Service Company
P O Box 32
Strakhovoy Uchastok, Dolgoprudny
Moscow region, 141700
Russia

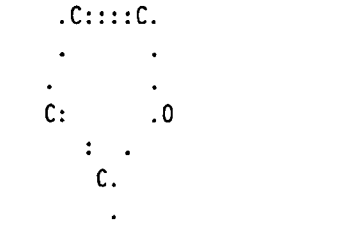
Phone: +7-(095) 408-8051
Fax: +7-(095) 576-0155
Email: contservice@contservice.ru

Summit Pharmaceuticals International Corporation (Japan)
Confort Yasuda Bldg., 2-9
Kanda Nishiki-cho
Chiyoda-ku
Tokyo, 101-0054
Japan

Phone: 81-3-3294-1613
Fax: 81-3-3294-1614
Email: newdrug@summitpharma.co.jp

/RAPPORT DE RECHERCHE

Order Number (ON): 000A-1053
Chemical Name (CN): 2-Furanpropanoic acid, .beta.-[(2,1,3-benzothiadiazol-4-ylsulfonyl)amino]-
CAS Registry No. (RN): ***361158-44-3***
Supplementary Term (ST): CHEMICAL LIBRARY
Structure :



20

RAPPORT DE RECHERCHE

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication : **0 614 911 A1**

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **94400331.8**

(51) Int. Cl.^{5} : **C07K 5/06**, A61K 37/02

(22) Date de dépôt : **15.02.94**

(30) Priorité : **15.02.93 FR 9301686**

(43) Date de publication de la demande :
14.09.94 Bulletin 94/37

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

(71) Demandeur : **ELF SANOFI**
32-34, rue Marbeuf
F-75008 Paris (FR)

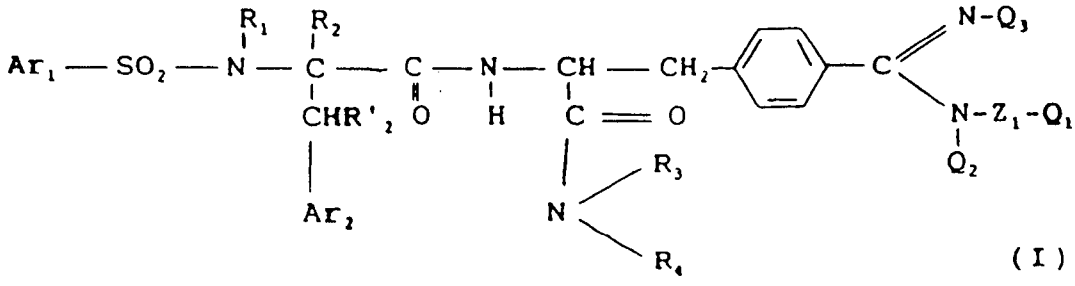
(72) Inventeur : **Christophe, Bernard**
10 rue d'Albroux
B-1367 Grand Rosière (BE)

Inventeur : **Foulon, Loic**
14 rue de l'Aune
F-31120 Pinsaguel (FR)
Inventeur : **Peilet, Alain**
31, rue de la Peyrère
F-31870 Beaumont sur Leze (FR)
Inventeur : **Serradeil-Le-Gal, Claudine**
45 avenue des Troubadours
F-31750 Escalquens (FR)
Inventeur : **Valette, Gérard**
8 rue Montségur
F-31120 Lacroix Falfarde (FR)

(74) Mandataire : **Le Guen, Gérard et al**
CABINET LAVOIX
2, place d'Estienne d'Orves
F-75441 Paris Cédex 09 (FR)

(54) Composés à groupe sulfamoyle et amidino, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

(57) L'invention a pour objet des composés de formule I



(I)

dans laquelle
Ar_1 représente naphtyle, phényle, quinolyle ou isoquinolyle éventuellement substitués ;
Ar_2 représente phényle ou thiényle, éventuellement substitués ;
R_1, R_2 et R'_2 représentent indépendamment l'un de l'autre H, (C_1-C_4)alkyle ou R_1 ne représente rien et N est lié à Ar_2 et, éventuellement R_2 et R'_2 forment une double liaison,
ou R_1 ou R_2 est lié à Ar_2 et représente (C_1-C_3) alkylène ;
R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent H, (C_1-C_4)alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé en (C_5-C_7) ;
Z_1 représente (C_1-C_{12})alkylène ;
Q_1 représente méthyle, amino, (C_1-C_4)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, (C_1-C_4)alkyl-4 pipérazinyle, amidino, (C_1-C_4)alkylamidino, guanidino, (C_1-C_4)alkylguanidino, pyridyle, imidazolyle, pyrimidinyle, indolyle, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, (C_2-C_8)alkoxycarbonyle, amino(C_1-C_4)alkyl-N-(C_1-C_4)alkylamino, carbamoyle ou phényle éventuellement substitué ;
Q_2 représente H ou (C_1-C_4)alkyle ;
Q_3 représente H ou (C_1-C_4)alkyle ou Q_1 et Q_3 sont liés pour former un hétérocycle et représentent ensemble (C_2-C_3)alkylène tandis que Z_1 ne représente rien, sous forme d'énantiomères purs ou de leurs mélanges en proportions quelconques,
ainsi que leurs sels avec des acides.

Ces composés ont une affinité pour les récepteurs biologiques du neuropeptide Y (NPY), présents dans le système nerveux central et périphérique.

EP 0 614 911 A1

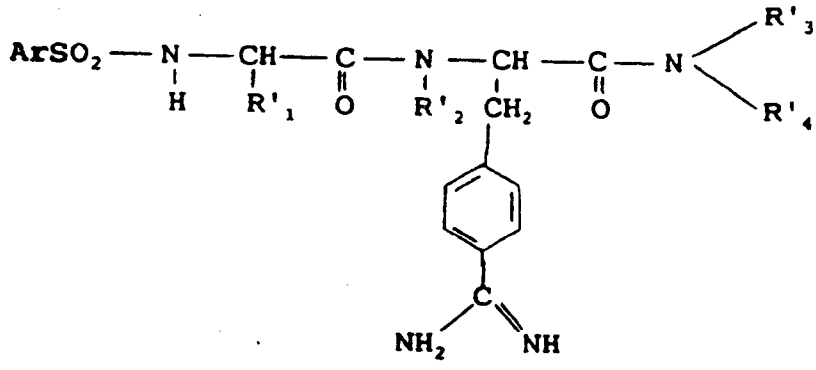
BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

La présente invention concerne de nouveaux composés comportant simultanément notamment un groupe sulfamoyle substitué et un groupe amidino, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Ces composés ont en particulier une certaine affinité pour les récepteurs biologiques du neuropeptide Y, NPY, présents dans les systèmes nerveux central et périphérique.

Le neuropeptide Y n'a été mis en évidence qu'il y a une dizaine d'années, et on connaît actuellement très peu d'agonistes ou d'antagonistes de ses récepteurs qui ne soient pas des polypeptides dont l'utilisation en thérapeutique n'est pas simple, notamment à cause de leur dégradation dans le tractus gastro-intestinal; une revue récente dans Drugs of the Future 17 (1) 39-45 (1992) cite la benextramine, un phosphate d'inositol et un antihistaminique dérivé de guanidinoalkyl-imidazole.

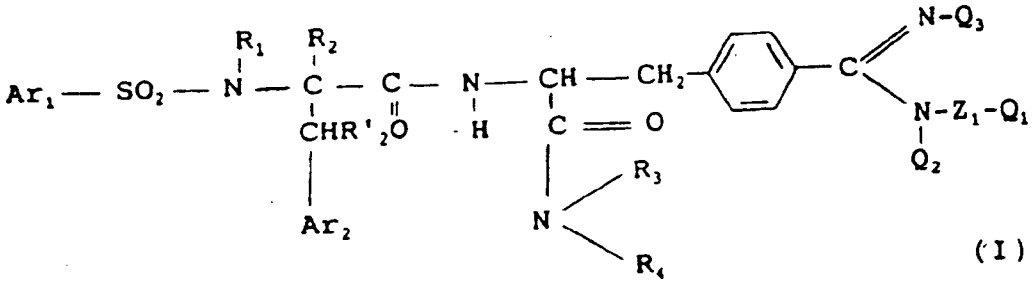
Des composés de structure proche de celle des composés de l'invention ont été décrits dans EP-A-0 236 163 et EP-A- 0 236 164; ils répondent à la formule A :



(A)

dans laquelle R'_1, R'_2, R'_3, R'_4 sont notamment des alkyles ou des phényles. Ces composés sont des anticoagulants et des antithrombotiques, de telle sorte que ce document ne pouvait pas suggérer l'activité des présents composés.

Les composés de l'invention répondent à la formule I :



(I)

dans laquelle

Ar_1 représente naphtyle, phényle, quinolyle ou isoquinolyle éventuellement substitués par Cl, F, $(C_1$-$C_4)$alkyle, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, hydroxyle ou $(C_1$-$C_4)$dialkylamino;

Ar_2 représente phényle ou thiényle éventuellement substitués, par Cl, F, $(C_1$-$C_4)$alkyle, $(C_1$-$C_4)$alkoxy ou hydroxyle;

R_1, R_2 et R'_2 représentent indépendamment l'un de l'autre H ou alkyle;

ou R_1 ne représente rien et N est lié à Ar_2, et éventuellement R_2 et R'_2 forment une double liaison ;

ou R_1 ou R_2 est lié à Ar_2 et représente alkylène en (C_1, C_2 ou C_3);

R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent H, alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé en C_5 à C_7 choisi parmi pyrrolidine, pipéridine et hexahydroazépine ;

Z_1 représente alkylène en C_1 à C_{12}, interrompu ou prolongé éventuellement par cycloalkyle en C_5 à C_7 ou phényle;

Q_1 représente méthyle, phényle éventuellement substitué, amino, alkoxycarbonylamino, alkylamino, dialkylamino, un groupe amino hétérocyclique saturé en C_5 à C_7, amidino, alkylamidino, guanidino, alkylguanidino, pyridyle, imidazolyle, pyrimidinyle, indolyle, hydroxy, alkoxy, alkoxycarbonyle en C_2 à C_8,amino $(C_1$-$C_4)$alkyl-N-$(C_1$-$C_4)$alkylamino ou carbamoyle;

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

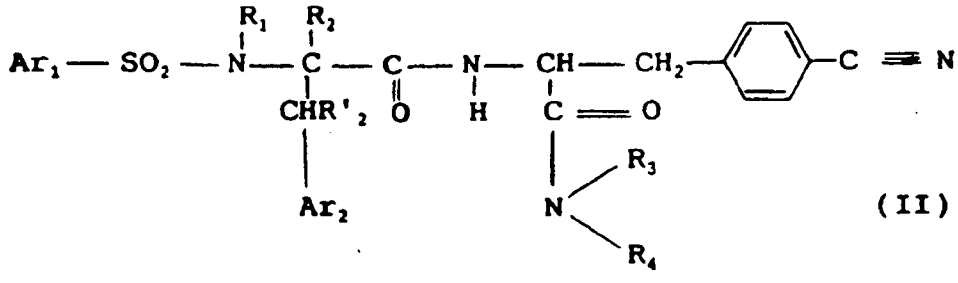
Q_2 représente H ou alkyle;
Q_3 représente H ou (C_1-C_4)alkyle;
ou Q_1 et Q_3 sont liés pour former un hétérocycle et représentent ensemble un alkylène en C_2 ou C_3, tandis que Z_1 ne représente rien,
et les sels d'addition de ces composés avec des acides.

Les groupes alkyles et alkoxy, linéaires ou ramifiés sont en C_1 à C_4 sauf mention contraire ; les groupes amino hétérocycliques saturés peuvent être pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, alkyl-4 pipérazinyle. Les phényles, sauf mention contraire, peuvent être substitués par Cl, F, alkyle en C_1 à C_4 ou alcoxy en C_1 à C_4, un hydroxyle.

Les sels sont en général préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles à la purification ou l'isolement de produits de formule I font aussi partie de l'invention.

Les composés de formule I comprennent en général 2 carbones asymétriques et les 4 énantiomères purs ainsi que leurs mélanges en proportions quelconques sont objets de l'invention.

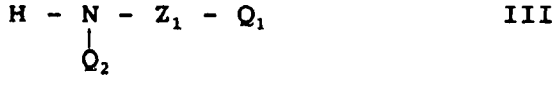
Les composés selon l'invention peuvent être préparés à partir des composés de formule II :



(II)

par des procédés dont les principes sont connus, que l'homme du métier sera à même d'adapter à la réactivité et à la solubilité des produits mis en oeuvre.

De nombreux procédés de synthèse des amidines sont décrits dans l'ouvrage "The chemistry of amidines and imidates" D.G. Neilson Ed Saul Patai; Wiley & Sons - p. 389-394 (1975). En général le nitrile est transformé en sel d'imidate par action d'un alcool en milieu acide fort, dans une réaction dite de Pinner, et cet imidoester, éventuellement sous forme libre, est mis à réagir avec l'amine de formule III :



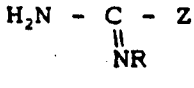
III

dans un solvant polaire non réactif, de préférence dans un alcool, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

La plupart de ces amines (III) sont connues et les produits nouveaux peuvent être préparés en appliquant des principes et méthodes bien connus de l'homme du métier. Par exemple, pour les dérivés dans lesquels Q_1 est un imidazolyle, on se réfèrera à US-3,881,016 et à Synth. Communic. 17, 223-227 (1987) ou lorsque Q_1 est un groupe t-butoxycarbonylamino à Synth. Communic. 20 (16), 2559-2564 (1990).

Les composés de formule I dans laquelle Q_1 représente NH_2 ou alkylamino peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule I dans laquelle Q_1 est un groupe t-butoxy-carbonylamino.

On peut préparer les composés de formule I dans lesquels Q_1 représente un groupe guanidino, substitué ou non, par action sur le composé dans lequel $Q_1 = NH_2$, d'un composé de formule

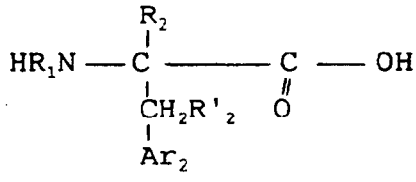


dans lequel R représente H ou alkyle et Z représente un nucléofuge, tel que SO_3H, par exemple dans les conditions décrites dans Tetrahedron Letters 3183-3186 (1988) avec l'acide aminoimino méthane sulfonique ; l'acide N-méthylamino iminométhanesulfonique peut être obtenu comme décrit dans J. Org. Chem. 51 1882 (1986).

Les composés de formule I dans lesquels la fonction amidine est comprise dans un hétérocycle peuvent être préparés de façon connue en soi par action d'une diamine H_2N-$(CH_2)_n$-NH_2 dans laquelle n est 2 ou 3 sur l'imidoester, éventuellement par action d'une diamine dont l'une des fonctions est protégée par un groupement

labile qui sera éliminé avant la cyclisation.

Un certain nombre de procédés de préparation des nitriles de formule II dans laquelle Ar_1 est naphtyle, R_1=R_2 = R'_2=H sont décrits dans EP-A-0 236 163 et on pourra s'y référer, notamment pour préparer les énantiomères purs à partir de chaque stéréoisomère pur de la 4-cyanophénylalanine dont la fonction acide carboxylique sera bloquée, éventuellement, sous forme d'amide substituée par R_3 et R_4 comme dans la formule I ; on fera réagir sur ce composé l'alpha-aminoacide de formule IV:



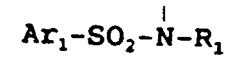
IV

dont le groupe amino sera préalablement protégé soit sous forme de sulfamoyle Ar_1-SO_2-N< comme dans la formule I,soit par un groupe labile, tel que t-butoxycarbonyle, qui sera éliminé après la condensation, de façon classique par action d'un acide fort anhydre.

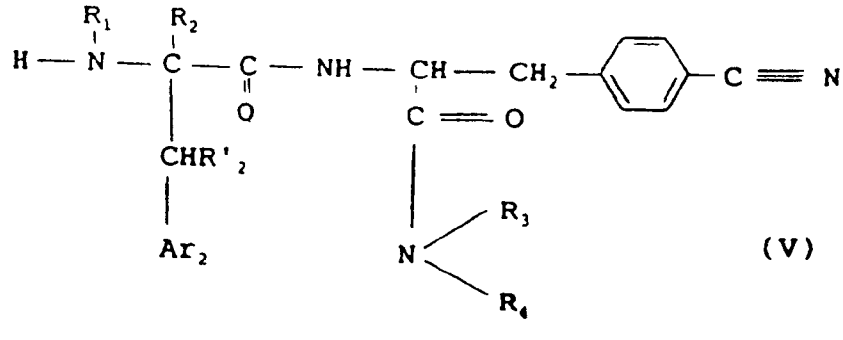
On trouve aussi dans les nombreuses publications concernant la chimie des peptides et notamment dans : The Peptides. Ed. E. Cross et J. Meienhofer vol. 1, 65-104 (1979) - Acad. Press., des procédés de préparation d'amides par réaction d'un groupe carboxylique et d'un groupe amino, portés par 2 carbones asymétriques, sans racémisation autour de l'un quelconque de ces carbones.

En général, ces réactions ont lieu à des températures comprises entre 0 et 40°C, dans un solvant inerte tel que dichlorométhane, acétonitrile, tétrahydrofuranne ou diméthylformamide, en présence d'au moins un équivalent d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou de préférence, en présence de N-éthylmorpholine.

Le groupe sulfamoyle



peut être obtenu de façon classique, par action d'un sulfo-chlorure Ar_1-SO_2-Cl en présence d'une base, éventuellement en milieu biphasique en présence d'un catalyseur de transfert de phase, soit sur l'aminoacide IV ou un ester d'alkyle correspondant, soit sur le nitrile de formule V :



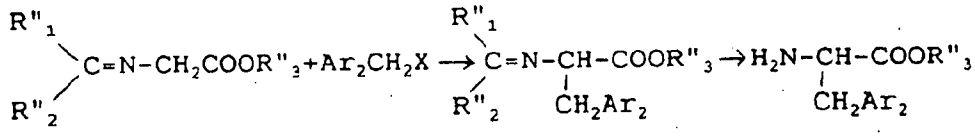
(V)

Lorsque R_1 est différent de H, les nitriles II peuvent être obtenus par action de R_1X sur le sulfonamide II dans lequel R_1 est H, en présence d'une base, X représentant un atome d'halogène ou un groupe sulfonate.

Les alpha-aminoacides de formule IV ou les esters aliphatiques correspondants sont des composés connus ou peuvent être préparés par des procédés analogues à ceux utilisés pour les dérivés connus. On peut se référer notamment à J.P. Greenstenin et M. Winitz dans Chemistry of the Amino Acids; J. Willey and Sons, Inc. ed, 1961, p. 697 à 714, p. 2693 à 2770, à G.C. Barrett dans Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Chapman and Hall Ltd ed., 1985, p. 246 à 353.

Par exemple, lorsque R'_2 = H par l'intermédiaire d'une base de Schiff comme décrit dans Synthesis 313-315 (1984), selon le schéma réactionnel :

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >



dans lequel R''_1 et R''_2, représentent des noyaux phényles, R''_3 représente alkyle et Ar_2 a la même signification que dans la formule I.

On peut obtenir les alpha-aminoacides de formule IV dans lesquels R_2 est différent de H par une variante de la méthode précédente. La base de Schiff est alkylée successivement par Ar_2CH_2X puis par R_2X en opérant dans le THF avec une base telle qu'un alcoolate alcalin entre -70° et 25°C.

Pour obtenir les aminoacides de formule IV, ou les esters correspondants sous forme de l'un des énantiomères pur, on peut effectuer des recristallisations fractionnées d'un sel du racémique avec un acide ou une base optiquement active, selon une technique dont le principe est bien connu; on peut aussi séparer l'un des énantiomères d'un ester racémique d'un aminoacide de formule IV sous forme de l'aminoacide correspondant, en effectuant une hydrolyse enzymatique du mélange racémique avec une enzyme stéréosélective telle que l'alpha-chymotrypsine, méthode décrite notamment dans Journal of Biochemistry 19, 877-881 (1971).

Les sels des composés de formule I sont préparés par action des acides choisis, sur l'amidine de formule I, dans un solvant; les sels obtenus sont isolés après distillation du solvant ou addition d'un non solvant pour les précipiter.

Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables se fixent sur les récepteurs biologiques du neuropeptide Y, (NPY), peptide de 36 acides aminés dont les activités physiologiques sont multiples, notamment dans le système nerveux central ou cardiovasculaire. Le NPY contrôle l'activité psychomotrice, l'anxiété, la sédation, c'est un stimulant de la prise de nourriture; il intervient dans la dépression, les processus de mémorisation, certains comportements sexuels et l'épilepsie; il inhibe la sécrétion d'insuline, de glucagon et d'hormone lutéïnisante; il agit au niveau du rein et notamment sur le système rénine-angiotensine; enfin, c'est un vasoconstricteur puissant. On peut se référer à une revue publiée dans Drugs of the Future 17 (1) 39-45 (1992) qui mentionne aussi des activités thérapeutiques potentielles des antagonistes du NPY.

L'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs du NPY peut être mise en évidence, in vitro, en utilisant la méthode décrite par Unden et Coll. dans Eur. J. Biochem 145 525-530 (1984) sur des membranes de cortex de rat; dans ces conditions, les composés de l'invention exemplifiés dans ce qui suit ont des CI_{50} (concentration inhibitrice de 50% de la liaison du NPY à son récepteur) comprises entre 10 nM et 10 µM, tandis que celle du NPY est de 0,5 nM.

Les composés affins peuvent être agonistes ou antagonistes de l'action du peptide NPY sur son récepteur.

L'activité antagoniste du NPY peut être démontrée en appliquant la méthode décrite dans Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64 453-455 (1947) chez le rat amyélé; dans ces conditions, l'administration de NPY a un effet hypertenseur qui est diminué voire supprimé lorsque les animaux sont traités par un antagoniste de l'invention.

Pour les composés ayant une forte affinité pour les récepteurs, on a mesuré des DI_{50} de quelques µg/kg lors de perfusions i.v. de 10 µg/kg de NPY.

Actuellement on ne connaît pas d'antagoniste spécifique, de grande affinité et compétitif et les composés selon l'invention sont particulièrement intéressants ; ils pourront être utilisés avantageusement comme antihypertenseurs ou pour le traitement de l'angine de poitrine notamment pour leur activité vasodilatatrice, ou pour lutter contre les vasospasmes coronaires et cérébraux, ainsi que dans le traitement de l'athérosclérose et de l'insuffisance cardiaque. Ces composés pourront aussi être utiles comme agents anorexigènes, antidépresseurs, tranquilisants, pour diminuer l'anxiété ou réguler certains troubles du comportement sexuel. Ils présenteront aussi un réel intérêt dans le traitement de l'inflammation, de l'allergie, de certains désordres gastro-intestinaux, tels que la maladie de Crohn ou le contrôle de la prise de nourriture, ou encore dans celui des surcharges graisseuses, étant donné leur activité lipolytique ; ce sont aussi des immunomodulateurs. Ils pourront être utilisés dans toutes les pathologies ou désordres NPY dépendants.

Ainsi, l'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques comprenant comme principe actif l'un des énantiomères des composés de formule I, l'un de leur mélange ou les sels de ceux-ci avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'un excipient convenable pour une administration par voie orale, injectable ou transdermique. Les doses journalières seront fonction de la pathologie à traiter et du malade.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients convenables.

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

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

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

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre (0,01 et 50 mg) par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

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

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

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

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

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

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

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

On préfère particulièrement les composés dans lesquels Z_1 représente alkylène en C_4 à C_9 et Q_1 est fixé sur Z_1 par un atome d'azote et représente un groupe amino, guanidino ou amidino, substitués ou non; d'autre part, on préfère les composés dans lesquels NR_3R_4 représente pyrrolidinyle.

On préfère tout particulièrement les composés (I) dans lesquels Z_1 représente méthylènecyclohexylméthylène, Q_1 représente amino, alkylamino, dialkilamino, R_3 et R_4 constituent avec l'azote auquel ils sont liés un pyrrolidinyle, Ar_2 représente un phényle ou méthoxyphényle, Ar_1 représente un naphtyle et Q_2, Q_3, R_1, R_2 et R'_2 sont tels que définis pour (I).

Dans ce qui suit, on décrit des exemples de composés de l'invention et de procédés de préparation. Préalablement, la préparation d'un certain nombre de composés intermédiaires de synthèse, est indiquée, à titre d'illustration.

Les composés de formule I comportent en général deux carbones asymétriques et peuvent être isolés sous forme d'un mélange de deux couples de racémiques diastéréoisomères, dont les proportions relatives dépendront des conditions opératoires, étant donné leurs propriétés physiques différentes. Lorsque les produits de départ qui comportent un carbone asymétrique ne sont pas des mélanges racémiques mais sont enrichis en l'un ou l'autre des énantiomères, le produit final ne sera pas en général un mélange de deux racémiques sauf si les conditions opératoires entraînent la racémisation.

Dans les produits de formule I décrits dans ce qui suit, on a mesuré les proportions relatives des deux couples de racémiques par des méthodes classiques, telle que la chromatographie liquide haute performance

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

ou la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

Sauf indication contraire, les nitriles de formule II isolés sont un mélange équimoléculaire de diastéréoisomères.

A - Préparation de sulfonamides

. Acide N-(2-naphtyl sulfonyl)1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine 3-carboxylique.

On introduit dans une suspension de 5 g de chlorhydrate de l'acide 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique dans 150 ml de dioxanne, 46,8 ml d'une solution aqueuse de NaOH N puis lentement 5,3 g de chlorure de 2-naphtalènesulfonyle et une solution de NaOH N pour maintenir un pH voisin de 10 - Après la fin de l'addition, le mélange est maintenu 3 heures sous agitation vers 20°C avant l'addition de 150 ml de CH_2Cl_2. Après acidification de la phase aqueuse jusqu'à pH 2, on sépare la phase organique et réextrait la phase aqueuse par 150 ml de CH_2Cl_2. Les phases organiques sont séchées, concentrées et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (80/20-V/V). On obtient 7 g de sulfonamide sous forme d'un hémihydrate F = 110°C.

. N-(3,4-dichlorophényl sulfonyl) O-méthyl tyrosine.

On introduit sous agitation 5 g de chlorure de 3,4-dichlorophénylsulfonyle dans un mélange de 3,8 g de O-méthyl-tyrosinate d'éthyle dans 35 ml de CH_2Cl_2 et 50 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium. Après une nuit, le solide est éliminé, la phase organique séparée et la phase aqueuse réextraite avec CH_2Cl_2. Les phases organiques séchées sont concentrées et le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant avec un mélange de CH_2Cl_2 et CH_3OH (95/5-V/V). On obtient 6,8 g de N-(3,4-dichlorophénylsulfonyl) O-méthyltyrosinate d'éthyle, racémique qui fond à 99°C. Cet ester est hydrolysé dans 100 ml de C_2H_5OH contenant 9,5 ml d'une solution aqueuse de KOH 5N pour donner après acidification 5,5 g de l'acide correspondant qui fond à 183°C.

De la même manière, on prépare les :

. N-(2-naphtyl sulfonyl) phénylalanine
F=146°C (ester méthylique : F = 144°C)

. N-(2-naphtyl sulfonyl) O-méthyl tyrosine
F=174°C (ester éthylique : F = 138°C)

. N-méthyl N-(2-naphtyl sulfonyl) phénylalanine
F=122°C (ester méthylique : F = 106°C)

. Acide N-(2-naphtyl sulfonyl)2-amino indane-2 carboxylique
F = 264°C

. N-(5-isoquinolyl sulfonyl)alpha-méthyl phenylalanine
(Ester éthylique : F = 60°C)

. N-(8-quinolinyl sulfonyl)O-méthyl tyrosine
F=228°C

. N-(2-naphtyl sulfonyl)O-benzyl tyrosine
F=182°C

. N-(1-naphtyl sulfonyl)2,4-diméthyl phénylalanine
F=220°C
(ester éthylique : F=134°C)

. N-(4-tolyl sulfonyl)4-chorophénylalanine
F=164°C
(ester éthylique F=114°C)

Le 2-amino indane-2 carboxylate d'éthyle de départ peut être préparé à partir du N-diphénylméthylène glycinate d'éthyle : à - 70°C, on introduit 25 g de N-diphénylméthylène glycinate d'éthyle dans 1500 ml de tétrahydrofuranne contenant 10,5 g de tertiobutylate de potassium, puis lentement 12,6 ml d'α,α-(dibromo) orthoxylène et après 12 heures, 10,5 g de tertiobutylate de potassium. On laisse revenir à température ambiante et après 12 heures, on introduit dans le milieu une solution aqueuse saturée de NH_4Cl. Les solvants sont éliminés par distillation sous pression réduite et le résidu extrait par $(C_2H_5)_2O$. La phase organique séparée est agitée durant 16 heures, à température ambiante avec 150 ml d'une solution aqueuse de HCl N. La solution aqueuse, après 3 lavages avec $(C_2H_5)_2O$ est amenée à pH 8 par addition de $NaHCO_3$ et 13,4 g d'ester recherché en sont extraits dans CH_2Cl_2.

F = 56°C.

B. Préparation de (4-cyano)phenyl-alanylamides

1. Ester éthylique de (4-cyano)phénylalanine.

Dans une solution de 40,4 g de 4-(bromométhyl)benzonitrile dans 460 ml de CH_3CN anhydre, on introduit 7,23 g de bromure de tétrabutylammonium, 93 g de Na_2CO_3 puis 60 g de N-(diphénylméthylène)glycinate d'éthyle. Le milieu est maintenu 4 heures à sa température de reflux puis les solides sont séparés et les solvants éliminés par distillation sous pression réduite. Le résidu est repris par 1 litre de $(C_2H_5)_2O$ puis, après filtration, concentré jusqu'à 500 ml avant d'y ajouter 300 ml d'une solution aqueuse de HCl N. Après 16 heures d'agitation le mélange est décanté, et le pH de la phase aqueuse séparée est amenée vers 8. Le produit final en est extrait dans CH_2Cl_2. On obtient 34,8 g d'ester sous forme huileuse dont le chlorhydrate fond à 170°C.

2. Séparation des isomères lévogyre et dextrogyre de l'ester précédent par hydrolyse enzymatique.

On agite durant 16 heures vers 25°C, 10 g de l'ester racémique, 20 mg d'alpha-chymotrypsine et 0,9 g d'albumine sérique bovine dans 1 l d'une solution aqueuse de CH_3COONa 0,1M dont le pH est amené entre 6,5 et 6,8 par addition d'une solution aqueuse de NaOH 0,1N. Après filtration du milieu sur du talc puis du charbon actif, la moitié du solvant est éliminée par distillation sous pression réduite vers 35°C et la solution aqueuse restante amenée à pH 8 par addition de NaOH, puis extraite par CH_2Cl_2. Après les traitements habituels de la phase organique, on obtient 4,5 g de 2-amino 3-(4-cyanophényl) propionate d'éthyle, lévogyre, huileux

$$[a]_D^{20} = - 27° \ (C=1;CH_3OH)$$

La solution aqueuse basique contient le sel de sodium de l'acide correspondant à l'autre énantiomère. Après acidification jusqu'à pH 4 puis lyophilisation, on isole une poudre blanche qui contient l'aminoacide lévogyre.

3. N-(t-butoxycarbonyl) 4-cyanophénylalanine.

On introduit à 5°C, 20 ml de solution aqueuse de NaOH N et 4,34 g de di-(tertiobutyl)carbonate dans une solution de 4,34 g d'un ester éthylique de 4-cyanophénylalanine dans 70 ml de dioxanne. Après retour à la température ambiante et 3 heures sous agitation, le milieu réactionnel est amené à sec; on verse ensuite 100 ml d'eau sur le résidu et après un lavage avec $CH_3COOC_2H_5$, on amène la solution aqueuse à pH 2 par addition d'une solution de $KHSO_4$; on extrait ensuite le produit final dans CH_2Cl_2.

4. 1-[2-amino 3-(4-cyanophényl)] propionyl pyrrolidine.

A 0°C, on introduit 1,98 g de pyrrolidine et 3 g d'hydroxybenzotriazole dans 70 ml de CH_2Cl_2 contenant 5,4 g de N-(t-butoxycarbonyl) 4-cyanophénylalanine, puis vers -5°C une solution de 4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 30 ml de CH_2Cl_2. Après 16 heures d'agitation à 20°C, on filtre et lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3, puis par une solution de $KHSO_4$ de pH 2 et enfin avec de l'eau. Après les traitements habituels, on obtient 4,73 g du dérivé recherché dont la fonction amine primaire est protégée par un groupement t-butoxycarbonyle; ce groupement peut être éliminé par action d'un acide : on dissout le composé dans 50 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute vers 0°C, 50 ml d'une solution d'acétate d'éthyle saturée à 15°C en HCl ; après 2 heures d'agitation vers 20°C, le solvant est éliminé et on obtient le chlorhydrate du produit cherché.

Le chlorhydrate racémique fond à 224°C.

L'énantiomère, préparé à partir de l'ester lévogyre, est lévogyre :

$$[\alpha]_D^{20} = - 68°8 \ (C=1; CH_3OH)$$

tandis que celui préparé à partir de l'aminoacide résiduel lévogyre est dextrogyre, dans les mêmes condition de mesure.

5. 1-[2-amino 3-(4-cyanophényl)]propionyl pipéridine.

Le chlorhydrate racémique fond à 218°C; le composé intermédiaire N-(t-butoxycarbonyl) fond à 132°C.

6. [N-méthyl N-éthyl] 2-amino 3-(4-cyanophényl) propionamide.

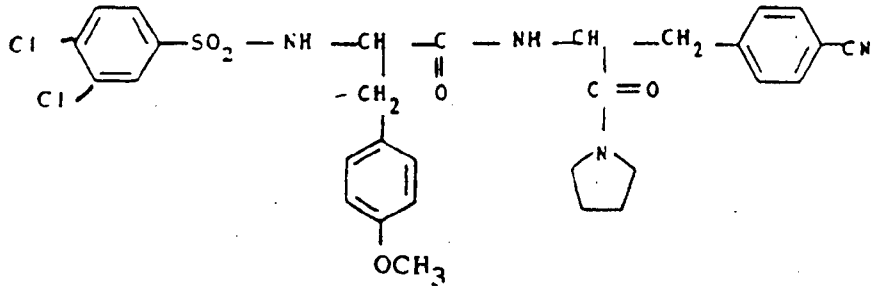
Le chlorhydrate racémique fond à 228°C.

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

C. Préparation de composés de formule II

1. Par réaction d'un sulfonamide et d'un (4- cyano)phénylalanylamide.

. 1-(2-[2-(3,4-dichlorophénylsulfamoyle) 3-(4-méthoxyphényl) propionamido] 3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine (composé 1)



Dans 100 ml d'acétonitrile, à 0°C, on introduit 2,5 g de N-(3,4-dichlorophénylsulfonyl) O-méthyltyrosine, 1,82 g de chlorhydrate de 1-[2-amino 3-(4-cyano)phénylpropionyl]pyrrolidine et 2,87 g d'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-1 oxytris (diméthylamino)phosphonium (BOP) puis 1,75 ml de triéthylamine à une température inférieure à 5°C. Après 16 heures d'agitation à température ambiante vers 20°C, on élimine le solvant sous pression réduite, et on dissout le résidu dans 80 ml de $CH_3COOC_2H_5$. Après lavage de la phase organique par une solution aqueuse à pH 2, par une solution saturée de $NaHCO_3$ puis à l'eau, le solvant est éliminé par distillation et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2/CH_3OH (98/2-V/V). On obtient 2,9 g d'un mélange de diastéréoisomères du nitrile qui fond à 101°C.

De la même manière on obtient :

. N-éthyl-N-méthyl-2-[2-(3,4-dichlorophénylsulfamoyl) 3-(4-méthoxyphényl)propionamido] 3-(4-cyanophényl)propionamide (composé 2).

F = 192°C, cristallisé avec 1,5 H_2O

. 1-(2-[2-(2-naphtylsulfamoyl) 3-(4-méthoxyphényl)propionamido]3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine (composé 3)

Préparée à partir du sulfonamide racémique et du chlorhydrate de 1-[2-amino 3-(4-cyanophényl)-propionyl]pyrrolidine, lévogyre.

F = 135°C, cristallisé avec 1,5 H_2O

. 1-(2-[2-(2-naphtylsulfamoyl) 3-phényl propionamido] 3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine (composé 4)

F = 206°C, cristallisé avec H_2O

. 1-(2-[2-(2-naphtylsulfamoyl) 3-phényl propionamido] 3-(4-cyanophényl)propionyl)pipéridine (composé 5)

F = 210°C, cristallisé avec H_2O

. N-éthyl-N-méthyl-2-[2-(1 naphtylsulfamoyl) 3-(3,4-dichlorophényl)propionamido]-3-(4-cyanophényl)propionamide (composé 6).

F = 182°C, cristallisé avec 0,5 H_2O

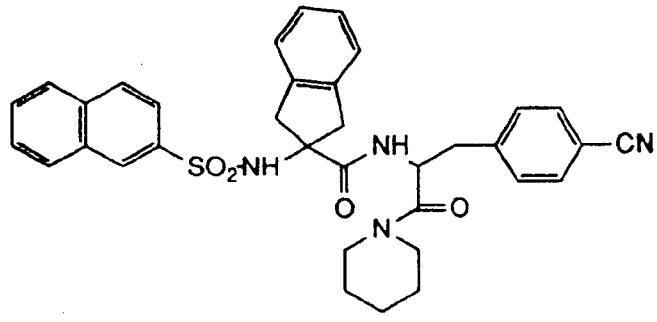
. N-(2-naphtylsulfonyl) 3-[1-(pyrrolidinylcarbonyl) 2-(4-cyanophényl)éthylaminocarbonyl] tétrahydroisoquinoléine (composé 7)

F = 232°C, cristallisé avec 0,75 H_2O

. 1-(2-[(2-(2-naphtylsulfamoyl)2-indanyl)-carboxamido] 3-(4-cyanophényl) propionyl) pipéridine (composé 8)

F = 224°C, cristallisé avec H_2O

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >



. 1-(2-[2-(8-quinolylsulfamoyl)-3-(4-méthoxyphényl)propionamido]-3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrolidine (composé 9)
préparée à partir du sulfonamide racémique et du chlorhydrate de 1-[2-amino 3-(4-cyanophényl)]propionyl pyrrolidine, lévogyre
F=175° cristallisé avec 1,5 H_2O

. 1-(2-[2-(2-naphtyl sulfamoyl)-3-(4-benzyloxyphényl)propionamido]-3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine (composé 10)
F=110°C, composé cristallisé avec 1H_2O

2. Par condensation d'un alpha-amino acide avec un (4-cyanophényl)alanylamide suivie de la réaction avec le sulfochlorure.

2.1. 1-(2-[2-(2-naphtylsulfamoyl)3-phényl propionamido] -3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine (composé 4 et composé 4 bis).

a) A 0°C, on introduit dans 20 ml de CH_3CN, 1,75 g de N-(t-butoxycarbonyl) phénylalanine, 0,95 ml de N-éthyl morpholine, 3,34 g de BOP et 1,75 g de chlorhydrate de 1-(2-amino 3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine puis 1, 6 ml de N-éthylmorpholine. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite et le résidu est dissous dans $CH_3COOC_2H_5$, en présence d'une solution saturée de $NaHCO_3$. La phase organique, lavée de la façon habituelle et séchée, est concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec CH_2Cl_2/CH_3OH (98/2-V/V).

Le produit obtenu est dissous dans 50 ml de CH_2Cl_2 et, à 0°C, 50 ml de CF_3COOH sont ajoutés. Lorsque le milieu est revenu à température ambiante, on agite encore 30 minutes, puis on élimine les produits volatils par distillation sous pression réduite; après addition de 40 ml d'eau, le mélange est lyophilisé pour donner 2,9 g de trifluoroacétate.

b) On introduit lentement à 0°C, 1,75 ml de N-éthylmorpholine dans 35 ml d'une solution de 2,3 g du trifluoroacétate précédent dans CH_2Cl_2, puis 1,1 g de chlorure de 2-naphtalènesulfonyle en solution dans 10 ml de CH_2Cl_2. Après 4 heures sous agitation à température ambiante, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 0,1N puis à l'eau. Le résidu obtenu après distillation du solvant est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange de CH_2Cl_2/CH_3OH (95/5-V/V), pour donner 1,95 g du composé 4 attendu.

Lorsque les deux produits de départ sont des énantiomères purs, on obtient dans ces conditions un seul des quatre stéréoisomères du composé 4.

Le produit (composé 4 bis) préparé à partir des deux énantiomères lévogyres précédemment décrits, cristallisé avec 0,25 H_2O, fond à 118°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -19°5 \text{ (C = 1; DMSO)}$$

On obtient par la même séquence réactionnelle:

. en partant de la N-(t-butoxycarbonyl)-L-phénylalanine et du chlorhydrate de la 1-[2-amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, lévogyre, le composé 4 ter.

$$[\alpha]_D^{20} = +15°5 \text{ (C = 1; DSMO)}$$

. en partant de la N-(t-butoxy carbonyl)-O-méthyl-D-tyrosine et du chlorhydrate de la 1-[2-amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, lévogyre, la 1-(2[2-(2-naphtyl sulfamoyle)-3-(4-méthoxyphényl)propionamido]3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine hydratée (composé 3 bis)
F = 143°C

$$[\alpha]_D^{20} = +4°1 \text{ (C = 1; } CH_3OH)$$

. en partant de la N-(t-butoxy carbonyl)-D-phénylalanine et du chlorhydrate de la 1-[2-amino-3-(4-cyano-

131

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

phényl)propionyl]pyrrolidine dextrogyre, la 1-(2-[2-(5-diméthylamino-1-naphtylsulfamoyl)-3-phénylpropionamido]-3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine, (composé 11)

F = 116°C

$[\alpha]_D^{20}$ = - 4°5 (C = 1; DMSO)

. en partant des mélanges racémiques, la 1-(2-[2-(1-naphtylsulfamoyl)-3-(2-thiényl)propionamido]-3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine (composé 12).

F = 121°C

2.2. *1-(2-[(N-(2-naphtyl sulfamoyl)-5-méthoxy-2-indolyl) carboxamido]-3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine* (composé 13).

a) A 0°C on introduit dans 100 ml de CH_3CN, 1,3 g d'acide 5-méthoxy-indole 2-carboxylique, 3,16 g de BOP et 2 g de chlorhydrate de 1-(2-amino-3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine puis 2,5 ml de triéthylamine.

Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on filtre, lave à l'éther et sèche la 1-(2-[(5-méthoxy-2-indolyl)carboxamido]-3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine.

F = 204°C

b) A 0°C on ajoute 0,23 g d'une suspension d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile à une suspension de 2,2 g du produit précédent dans 100 ml de THF.

Après 1 heure d'agitation à 5°C, on ajoute vers 0° 1,3 g de chlorure de 2-naphtalène sulfonyle en solution dans 20 ml de THF et agite à température ambiante durant 16 heures puis vers 50°C durant 3 heures. On filtre et évapore le filtrat sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant avec CH_2Cl_2/cyclohexane (70/30 - v/v) pour donner le produit attendu hémihydraté qui fond à 186°C.

De la même manière, en partant de l'acide indole-2 carboxylique, on isole le 1-(2-[(N(2-naphtyl sulfamoyl)-2-indolyl)carboxamido]-3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine (composé 14)

F = 180°C

3. Par substitution d'un sulfonamide de formule II pour obtenir un composé dans lequel R_1 est différent de H.

. 1-(2-[2-(N-méthyl 2-naphtylsulfamoyl 3-phényl propionamido] 3-(4-cyanophényl)proplonyl) pyrrolidine (composé 15)

On dissout 2 g de composé 4 dans 20 ml de diméthylformamide à 0°C et on ajoute 0,475 g de K_2CO_3 et 0,214 ml de ICH_3. Après 24 heures à 5°C, on ajoute 20 ml de H_2O et 40 ml de CH_2Cl_2. La phase organique décantée est lavée, séchée et amenée à sec. Le résidu est recristallisé dans $(CH_3)_2CHOH$ pour donner 1,76 g de produit final fondant à 186°C.

L'énantiomère préparé à partir du composé 4 bis décrit en C-2 est dextrogyre.

$[\alpha]_D^{20}$ = 40° (C = 1; CH_3OH)

4. Par réaction d'un sulfonamide et d'un ester de la 4-cyanophénylalanine suivie d'une saponification et d'une acylation.

. 1-(2-[2-(4-méthylphényl sulfamoyl)-3-(4-chlorophényl)propionamido]-3-(4-cyanophényl)propionyl)hexahydroazépine (composé 16).

a) On fait réagir dans les conditions décrites au § (C.1) 4 g de N-(4-tolyl sulfonyl)-4-chlorophényl)alanine et 4,1 g de chlorhydrate de l'ester éthylique de la 4-cyanophénylalanine et obtient par les traitements habituels 3,7 g de 2-(2-(4-tolylsulfamoyl)-3-(4-chlorophényl)-propionamido)3-(4-cyanophényl)propionate d'éthyle qui fond à 82°C.

Cet ester est hydrolysé par une solution de 1 g de KOH dans un mélange de 10 ml d'eau et 20 ml d'éthanol pour donner après acidification 2,5 g de l'acide correspondant qui fond à 104°C.

b) A 0°C on ajoute à une solution de 2,5 g de l'acide précédent dans 80 ml de CH_3CN 2 g de B.O.P., 1,6 ml de N-éthylmorpholine puis 0,5 g d'hexaméthylenimine. Après 16 heures d'agitation vers 20°C, on évapore le solvant. Le résidu est dissout dans CH_2Cl_2. La phase organique est lavée de la façon habituelle séchée puis concentrée sous pression réduite.

Après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2/CH_3OH (v/v : 95/5), on obtient 1,3 g du produit attendu.

F = 194°C

De la même manière on prépare la (2-[2-(1-naphtylsulfamoyl)-3-(2,4-diméthylphényl)propionamido] 3-(4-cyanophényl)propionyl)diméthylamine hémi-hydraté (composé 17).

F = 140°C

De la même manière on prépare la 1-(2-[2-(5-isoquinolylsulfamoyl)-2-méthyl-3-phényl-propionamido]-3-(4-cyanophényl)-propionyl)-pyrrolidine (composé 18).

F = 264°C

D. Préparation d'imidoesters intermédiaires dans la préparation des amidines à partir des nitriles

1. à partir du composé 5 et de C_2H_5OH.

On introduit rapidement 2 g du composé 5 dans 20 ml de C_2H_5OH anhydre saturé à 0°C de HCl. Après une nuit d'agitation à une température comprise entre 0°C et 5°C, on élimine le solvant par distillation à une température inférieure à 25°C, pour obtenir le chlorhydrate du produit cherché.

2. A partir du composé 4 et de CH_3OH.

On introduit rapidement 5 g du composé 4 dans 100 ml de CH_3OH anhydre saturé à 0°C de HCl. Après une nuit d'agitation vers 0°C, on élimine le solvant par distillation à une température inférieure à 22°C, pour isoler le chlorhydrate de l'imidoester.

Pour obtenir la base correspondante, le chlorhydrate est dissous dans 100 ml de CH_2Cl_2 puis on ajoute vers 5°C de la triéthylamine jusqu'à obtenir un pH de 7,5 (mesuré en milieu aqueux). La phase organique est alors lavée 5 fois avec 30 ml d'eau vers 20°C, séchée et concentrée pour donner 5,2 g d'imidoester.

Les formules développées et les caractéristiques physico-chimiques des produits préparés comme décrit dans les exemples qui suivent figurent dans le tableau I ; A/B représente les proportions relatives des 2 racémiques.

Exemple 1

2 g du chlorhydrate d'imidoester du composé 5, préparé selon D-1, sont dissous dans 20 ml d'isopropanol anhydre et 1,6 ml de n-propylamine sont introduits dans la solution. Après 2 heures d'agitation, le solvant est éliminé et le résidu chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2/CH_3OH (9/1-V/V). On obtient ainsi 1,7 g du chlorhydrate du produit attendu.

Exemple 2

1 g du chlorhydrate d'imidoester du composé 5, préparé selon D-1, sont dissous dans 10 ml de C_2H_5OH anhydre. On ajoute 0,14 ml de 1,2-éthanediamine et on maintient le milieu vers 70°C durant 1 heure 30. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2/CH_3OH (92/8-V/V).

Exemple 3

A une solution de 2 g de chlorhydrate d'imidoester du composé 4 préparé selon D-1, dans 60 ml de C_2H_5OH anhydre, on ajoute à 5°C, 2,1 ml de triéthylamine et 0,33 ml de 1-aminopentanol. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on évapore le solvant sous pression réduite et on chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2/CH_3OH (9/1-V/V) pour obtenir 1,5 g de chlorhydrate.

Exemple 4

On introduit à 5°C dans une solution de 4,5 g de chlorhydrate d'imidoester du composé 4, 3,5 ml de triéthylamine et 2,2 g de N-(t-butyloxy-carbonyl)propane diamine-1,3. Après 20 heures à température ambiante le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu est dissous dans 50 ml de CH_2Cl_2. La solution organique est lavée avec une solution aqueuse de NaOH 0,1N, puis à l'eau et séchée. Le résidu obtenu après concentration, cristallise dans un mélange de $[(CH_3)_2CH]_2O$ et $CH_3COOC_2H_5$ pour donner 2,5 g du produit recherché.

Exemple 5

A 5°C, on introduit dans une solution de 4 g du produit obtenu dans l'exemple 4 dans 40 ml de $CH_3COOC_2H_5$, 40 ml de $CH_3COOC_2H_5$ saturé de HCl. Après 2 heures vers 20°C, le précipité est isolé, lavé avec $CH_3COOC_2H_5$

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

puis dissous dans un mélange de 40 ml de CH_2Cl_2 et 20 ml de solution aqueuse de NaOH 0,5 N. Après 16 heures d'agitation vers 20°C, on sépare la phase organique et on la traite de façon habituelle pour obtenir 2,1g du produit attendu après recristallisation dans un mélange de $CH_3COOC_2H_5$ et CH_3OH.

Exemple 6

On introduit 2 g de l'imidoester du composé 4 bis préparé selon D-2 dans 30 ml de CH_3OH anhydre et on ajoute 0,82 g de trans 4-[N-(t-butoxycarbonyl)aminométhyl]cyclohexylméthylamine et puis quelques gouttes de CH_3OH saturé en HCl jusqu'à obtenir un pH 8 (mesuré dans l'eau).

Après 52 heures à température ambiante, on évapore CH_3OH, on ajoute 30 ml de CH_2Cl_2 dans le milieu, puis l'élimine sous pression réduite ; on introduit à 5°C le résidu obtenu dans 30 ml de $CH_3COOC_2H_5$ saturé à 15°C de HCl. Après retour à la température ambiante, on laisse 1/2 heure sous agitation puis on élimine le solvant avant de purifier le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de CH_2Cl_2/CH_3OH (80/20-V/V).

Après recristallisation dans le 1-propanol, on isole 1,8 g du produit mentionné dans le tableau I.

Exemple 7

a) (N,N-diméthyl)4-[aminométhyl] cyclohexylméthylamine (trans)

On introduit à 0°C dans 50 ml de dioxanne contenant 5 g d'acide trans 4-aminométhylcyclohexylcarboxylique, 63,6 ml d'une solution aqueuse de NaOH N et 1,28 g de MgO puis lentement 6,94 g de di(t-butyl)carbonate en solution dans 20 ml de dioxanne. Après 20 heures à température ambiante, on filtre, on élimine le solvant, et on reprend le résidu dans 100 ml de H_2O et lave la phase aqueuse par $(C_2H_5)_2O$ avant de l'acidifier jusqu'à pH 2 par addition de $KHSO_4$; on extrait ensuite dans $CH_3COOC_2H_5$ pour obtenir 7,3 g d'acide N-(t-butoxycarbonyl) 4-aminométhyl cyclohexyl carboxylique, trans qui fond à 125°C.

Ce composé est ensuite dissous dans un mélange de 20 ml de CH_2Cl_2 et 25 ml de $(CH_3)_2NCHO$, dans lequel on introduit 4,8 g d'hydroxybenzotriazole puis 6,15 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide en solution dans 50 ml de CH_2Cl_2. Après 2 heures d'agitation, on ajoute 4g de $(CH_3)_2NH$ anhydre et laisse sous agitation durant 16 heures. Le précipité est alors séparé, la phase organique est lavée plusieurs fois par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ puis à l'eau. Après séchage, concentration et chromatographie du résidu sur gel de silice en éluant avec $CH_3COOC_2H_5$, on isole 5,8 g de N,N-diméthyl-N'-(t-butoxycarbonyl)4-aminométhylcyclohexyl carboxamide, trans qui fond à 94°C.

Ce composé est dissous dans 50 ml de $CH_3COOC_2H_5$ saturé de HCl et après une heure, on filtre le précipité de chlorhydrate apparu, qui, traité par une base donne 3,5 g de N,N-diméthyl 4-aminométhylcyclohexylcarboxamide, trans, sous forme d'huile.

Cette huile est dissoute dans 10 ml de tétrahydrofuranne dans lequel on introduit ensuite à 0°C, 25 ml de solution $LiAlH_4$, 1M dans le même solvant. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on refroidit à 0°C et on ajoute 0,9 ml d'eau glacée puis 2,7 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 15% (p/v) et enfin 0,9 ml d'eau. Le précipité est éliminé et le solvant est évaporé par distillation sous pression réduite pour donner la diamine attendue qui distille à 60°C sous 1 Pa.

b) En faisant réagir selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3, la (N,N-diméthyl)4-aminométhylcyclohexylméthylamine, trans et l'imidoester du composé 4 bis, on obtient après recristallisation dans l'isopropanol l'énantiomère pur décrit dans le tableau I.

Préparation du composé de l'exemple 46 à partir de celui de l'exemple 38

Sous atmosphère inerte, on ajoute à une solution de 0,5 g de composé 38 dans 10 ml de méthanol anhydre, 0,08 g d'acide aminoiminométhanesulfonique et 0,1 ml de triéthylamine. Après 16 heures à environ 20°C, on évapore le solvant et reprend le résidu dans 20 ml de solution aqueuse de NaOH 1N à température voisine de 0°C et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée, concentrée et le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1-V/V) puis avec un mélange méthanol/solution aqueuse de NH_4OH concentré (7/3 - V/V). Après recristallisation dans un mélange d'éthanol/acétate d'éthyle 8/2 V/V), on isole le produit attendu sous forme de base dont on prépare le dichlorhydrate par action de HCl dans l'éthanol.

F = 185°C (2 HCl, H_2O).

Selon le mode opératoire général décrit dans l'exemple 3, on prépare avec les amines adéquates le composé de l'exemple 20 à partir du composé 4 bis, le composé de l'exemple 60 à partir du composé 4 ter, le composé de l'exemple 58 à partir du composé 3 bis, le composé de l'exemple 64 à partir du composé 10.

Selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 6, on prépare avec les amines adéquates les composés des exemples 45, 47 et 48 à partir du composé 4 bis.

Exemple 61

a) N-(butyloxycarbonyl)-4-(aminométhyl)cyclohexylméthylamine (cis)

A 0°C on ajoute par portions 1,6 g de terbutylate de potassium à une solution de 2 g de dichlorhydrate de 1,4-[diméthylamino]-cyclohexane, cis (obtenue selon la méthode décrite dans Ber. 71 B, 759 (1938)) dans 70 ml de méthanol anhydre puis, une solution de 2,1 g de dicarbonate de diter-butyle dans 100 ml de méthanol.

On chauffe 16 heures vers 35°C, filtre le précipité et évapore le solvant sous pression réduite. Le produit attendu est isolé par chromatographie sur une colonne de silice en éluant au CH_2Cl_2/MeOH : 95/5 puis 80/20 (v/v)

F = 201°C

b) En faisant réagir l'amine précédente avec 2 g de l'imido ester du composé 4 bis préparé selon D-2 dans les conditions décrites à l'exemple 6, on obtient le produit attendu qui est dissout dans 15 ml d'HCl, filtré puis extrait de la phase aqueuse par 3 fois 7 ml de butanol.

On évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau et lyophylisé pour donner l'énantiomère pur décrit dans le tableau I.

Exemple 67

a) 4(N,N-diméthylaminométhyl)cyclohexylméthylamine, cis

- *cyclohexyl-1,4-diméthyanol, cis*

A 0°C on ajoute lentement 328 ml d'une solution 1M dans le THF d'aluminohydrure de lithium à une solution de 66g de cylohexyl-1,4-dicarboxylate d'éthyle, cis dans 500 ml de THF.

On agite 16 heures à température ambiante et ajoute vers 0°C 13 ml d'eau, 39 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 15% (pds/pds), puis à nouveau 13 ml d'eau. On filtre les sels, évapore le solvant sous pression réduite, distille le résidu à 120-124° sous 45 x 10^{-6} bar (4.5 Pa). On obtient 37 g du produit attendu.

- *cyclohexyl-1,4-di-paratoluène sulfonate (cis)*

A 0°C on ajoute à une solution de 41 g de chlorure de paratoluène sulfonyle et 28 ml de triéthylamine dans 35 ml de THF une solution de 10g de l'alcool précédent dans 70 ml de THF.

On agite vers 25° durant 24 heures et chauffe vers 50°C durant 3 heures.

Après refroidissement, on ajoute alors 50 ml d'une solution saturée de NaCl et 50 ml d'une solution d'HCl environ 1N. On évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu par 300 ml d'éther et 200 ml de NaOH 2N et agite 16 heures à température ambiante.

On décante et extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées et on distille le solvant sous pression réduite. On isole 29 g du produit attentu. F = 91°C.

- *4-(N,N-diméthylaminométhyl)cyclohexylméthylamine, cis*

On agite à 25°C en autoclave durant 48 heures 14 g du ditosylate précédent dans une solution méthanolique saturée d'ammoniac. Après évaporation sous pression réduite, on reprend le résidu par du CH_2Cl_2 et HCl 1N, décante, basifie la phase aqueuse par NaOH 2N et, extrait au CH_2Cl_2. Après évaporation du solvant sous pression réduite on chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2/CH_3OH:70/30 (v/v) et isole 6g de 4-aminométhylcyclohexyl paratoluène sulfonate, cis.

On ajoute le tosylate précédent à une solution saturée de diméthylamine dans le méthanol et chauffe en autoclave à 70°C durant 20 heures.

Après évaporation sous pression réduite, on reprend le résidu par du CH_2Cl_2, 2 ml d'eau et 2g de KOH solide.

La phase organique est séchée et concentrée sous vide. On isole, après chlorhydratation et recristallisation dans l'éthanol 3g de dichlorhydrate du produit attendu qui fond à 252°C.

b) Composé 67

On fait réagir 0,9 g du dichlorhydrate précédent avec 2,4 g du chlorhydrate d'imidoester du composé 4 bis et 1,2 ml de N-éthylmorpholine dans 100 ml de méthanol. Après 16 heures d'agitation à 40°C, on évapore le solvant et traite selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 61, paragraphe b pour obtenir l'énantiomère pur décrit dans le tableau 1.

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

Exemple 69

(Cas où R_2 et R'_2 forment une double liaison) 1(2-[N-(2-naphtylsulfamoyl)-2-indolyl carboxamido] 3-(4-(N-[4-(diméthylaminométhyl)trans-cyclohexylméthyl]amidino)phényl)propionyl) pyrrolidine, dichlorhydrate, $4H_2O$.

Ce composé est préparé à partir du composé 13 selon le mode opératoire général décrit à l'exemple 1.

F = 230°C

Exemple 70

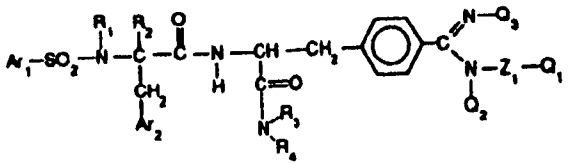
1-(2-[(N-(2-naphtylsulfamoyl)-5-méthoxy-2-indolyl) -carboxamido]-3-(4-(N-[4-(diméthylaminométhyl)trans-cyclohexylméthyl]amidino)phényl)propionyl) pyrrolidine.

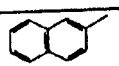
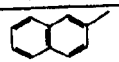
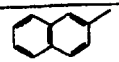
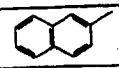
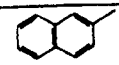
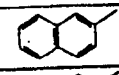
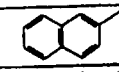
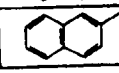
Ce composé est préparé de la même façon à partir du composé 12.

F = 230°C.

BNSDOCID <EP 0614911A1 1 >

TABLEAU I

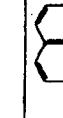
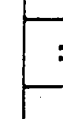
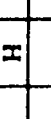
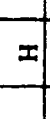
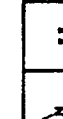
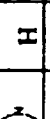
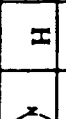
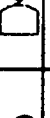
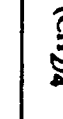
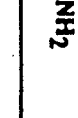
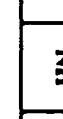
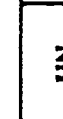
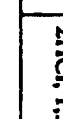
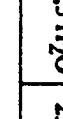
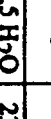
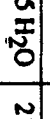
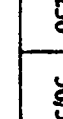
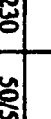
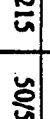
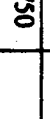
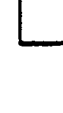
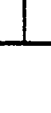
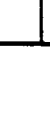


ex.	Ar_1	R_1	Ar_2	R_2	NR_3R_4	Z_1	Q_1	NQ_2	NQ_3	sel (solvate)	F °C.	A/B	$[\alpha]_D^{20}$ (1)
1		H		H		$(CH_2)_2$	CH_3	NH	NH	HCl, 2,5 H_2O	210	40/60	
2		H		H		rien	H	-N-$(CH_2)_2$N-		HCl, 2,5 H_2O	228	45/55	
3		H		H		$(CH_2)_5$	OH	NH	NH	HCl, H_2O	231	60/40	
4		H		H		$(CH_2)_3$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	Base, 0,5 H_2O	150	50/50	
5		H		H		rien	H	-N-$(CH_2)_3$-N-		Base, 0,5 H_2O	171	25/75	
6		H		H			NH_2	NH	NH	2HCl, 4 H_2O, 0,5 C_3H_2O	260	0/100(2)	+19°2
7		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 3 H_2O	225	0/100(2)	+21°4
8		H		H		-$CH(CH_3)$-	CH_3	NH	NH	Base, H_2O	192	40/50	
9		H		H		$(CH_2)_2$	CH_3	NH	NH	HCl, H_2O	262	30/60	

BNSDOCID <EP 0614911A1 >

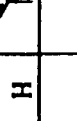
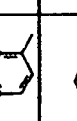
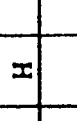
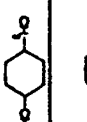
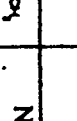
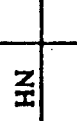
10		H		H		$(CH_2)_3$	NH	HCl, 1/3 H_2O	270	50/50		
11		H		H		$(CH_2)_3$	CH_3	NCH_3	NH	Base, 1,5 H_2O	200	60/40	
12		H		H		$(CH_2)_3$	$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 0,5 H_2O	172	50/50	
13		H		H		$(CH_2)_3$	$N(CH_3)_2$	NH	NH	HCl, 2 H_2O	184	50/50	
14		H		H		$(CH_2)_4$	$N(CH_3)_2$	NH	NH	HCl, 1,5 H_2O	265	50/50	
15		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 6 H_2O	260	50/50	
16		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 3 H_2O	230	50/50	
17		H		H			NH_2	NH	NH	2HCl, 4 H_2O	245	35/65	
18		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 2 H_2O	222	50/50	
19		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 3,5 H_2O	244	50/50	
20		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, 3 H_2O	255	0/100[2]	+24°5
21		H		H		$(CH_2)_3$		NH	NH	2CF_3COOH, 2 H_2O	190	35/65	
22		H		H		$(CH_2)_2$		NH	NH	2HCl, 2 H_2O	220	65/35	
23		H		H		$(CH_2)_3$		NH	NH	2HCl, 2 H_2O	242	50/50	

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

24		H		H		$(CH_2)_5$		NH	NH	NH	3HCl, 3 H_2O	240	50/50
25		CH_3		H		$(CH_2)_3$		NH	NH	NH	2HCl, 4 H_2O	274	80/20
26		CH_3		H		$(CH_2)_3$		NH	NH	NH	2HCl, 2 H_2O C_3H_7OH	245	40/60
27		H		H		$(CH_2)_2$		NH	NH	NH	Base, H_2O	150	15/85
28		H		H		$(CH_2)_3$	$-COOC_2H_5$	NH	NH	NH	HCl, H_2O	228	50/50
29		H		H		$(CH_2)_5$	$-CONH_2$	NH	NH	NH	HCl, 2 H_2O	256	65/35
30		H		H		$(CH_2)_6$	-OH	NH	NH	NH	HCl, 4 H_2O	160	75/25
31		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	NH	2HCl, 4 H_2O	275	50/50
32		H		H		$(CH_2)_4$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	NH	Base	165	50/50
33		H		H		$(CH_2)_5$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	NH	Base, 0,5 H_2O	180	55/45
34		H		H			$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	NH	HCl, 2 H_2O	200	40/60
35		H		H		$(CH_2)_6$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	NH	HCl, H_2O	204	50/50
36		H		H		$(CH_2)_7$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	NH	HCl, H_2O	205	50/50
37		H		H		$(CH_2)_8$	$NHCOOC(CH_3)_3$	NH	NH	NH	HCl, 1,5 H_2O	215	50/50
38		H		H		$(CH_2)_4$	NH_2	NH	NH	NH	2HCl, 1,5 H_2O	230	50/50

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

39		H			H		$(CH_2)_5$	NH_2	NH	NH	2HCl, 2,5 H_2O	274	50/50	
40		H			H		$(CH_2)_6$	NH_2	NH	NH	Base, 2/3 H_2O	170	50/50	
41		H			H		$(CH_2)_7$	NH_2	NH	NH	2HCl, 4 H_2O	192	55/45	
42		H			H		$(CH_2)_8$	NH_2	NH	NH	2HCl, 2 H_2O	228	60/40	
43		H			H		$(CH)_9$	NH_2	NH	NH	2CF_3COOH, 2 H_2O	238	50/50	
44		H			H		$(CH_2)_9$	NH_2	NH	NH	2HCl, 2 H_2O	215	50/50	
45		H			H		$(CH_2)_7$	NH_2	NH	NH	2 HCl, 2,5 H_2O, 0,5 C_3H_7OH	245	0/100[3]	+38°6
46		H			H		$(CH_2)_4$		NH	NH	2HCl, 2 H_2O	185	50/50	
47		H			H		$(CH_2)_4$	NH_2	NH	NH	2$(COOH)_2$ 0,75 H_2O	207	0/100[3]	+26°6
48		H			H		$(CH_2)_5$	NH_2	NH	NH	2HCl, 2,5 H_2O	275	0/100[3]	+23°
49		H			H		$(CH_2)_5$	NH_2	NH	NH	2HCl, 3,5 H_2O	222	50/50	
50		H			H		$(CH_2)_5$	NH_2	NH	NH	2$(COOH)_2$ 0,25 H_2O	120	50/50	
51		H			H		$(CH_2)_5$		NH	NH	2HCl, 4 H_2O	210	50/50	

52		H		H		(CH)5		NH	NH	$3CF_3COOH$, $5H_2O$	245	50/50	
53		H		H		$(CH_2)_6$		NH	NH	3CF3COOH, 1,5 H_2O	218	50/50	
54		H		H		$(CH_2)_7$		NH	NH	2HCl, 2 H_2O	240	55/45	
55		H		H		$(CH_2)_8$		NH	NH	$2CF_3COOH$, 0,5 H_2O	205	55/45	
56		CH_3		H		$(CH_2)_3$	NCH_3-$(CH_2)_2NH_2$ $N(CH_3)_2$	NH	NH	3HCl, 5 H_2O	246	70/30	
57		H		H				NH	NH	3 HCl, 4 H_2O	260	50/50	
58		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2 HCl, 3 H_2O	245	0/100(2)	+16°1
59		H		H		$(CH_2)_2$		NH	NH	HCl	228	50/50	
60		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH	2 HCl, 3 H_2O	220	100(4)/0	-19°7
61		H		H			NH_2	NH	NH	2 HCl, 2,5 H_2O	222	0/100(2)	+26°
62		H		H			$N(CH_3)_2$	NH	NH		208		

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

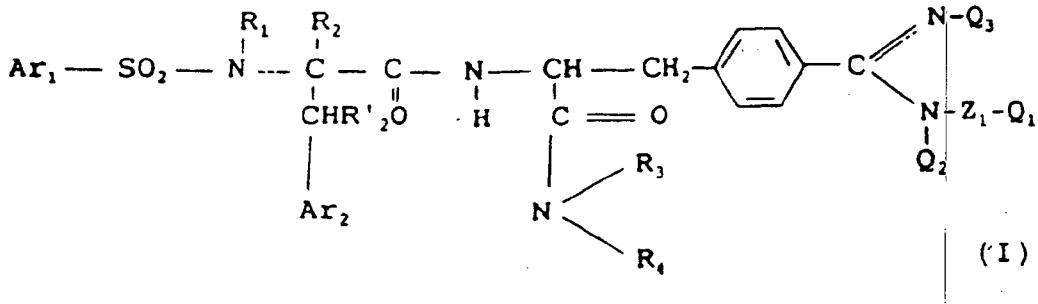
63		H		H		$N(CH_3)_2$	NH	NH	3HCl, $3H_2O$	185	100(4)/0	+50°9
64		H		H		$N(CH_3)_2$	NH	NH	$2CF_3COOH$, $3H_2O$	186	50/50	
65		H		H		$N(CH_3)_2$	NH	NH	$2H_2O$		40/60	
66		H		CH_3		$N(CH_3)_2$	NH	NH	3HCl, $3H_2O$		60/40	
67		H		H		$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, $4H_2O$		0/100(2)	+52°
68		H		H		$N(CH_3)_2$	NH	NH	2HCl, $3H_2O$		50/50	

(1) c = 1, CH_3OH
(2) 1 seul énantiomère dans B
(3) Cyclohexyl forme trans
(4) un seul énantiomère dans A
(5) Cyclohexyl forme cis

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

Revendications

1. Composés de formule I



(I)

dans laquelle
Ar_1 représente naphtyle, phényle, quinolyle ou isoquinolyle éventuellement substitués par Cl, F, (C_1-C_4)alkyle, (C_1-C_4)alkoxy, hydroxyle ou (C_1-C_4)dialkylamino,
Ar_2 représente phényle ou thiényle, éventuellement substitués par Cl, F, (C_1-C_4)alkyle, (C_1-C_4)alkoxy ou hydroxyle;
R_1, R_2 et R'_2 représentent indépendamment l'un de l'autre H, (C_1-C_4)alkyle ou R_1 ne représente rien et N est lié à Ar_2 et, éventuellement R_2 et R'_2 forment une double liaison,
ou R_1 ou R_2 est lié à Ar_2 et représente (C_1-C_3) alkylène;
R_3 et R_4, identiques ou différents, représentent H, (C_1-C_4)alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé en (C_5-C_7) choisi parmi pyrrolidine, pipéridine et hexahydroazépine;
Z_1 représente (C_1-C_{12})alkylène interrompu ou prolongé éventuellement par (C_5-C_7)cycloalkyle ou phényle;
Q_1 représente méthyle, amino, (C_1-C_4)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, (C_1-C_4)alkyl-4 pipérazinyle, amidino, (C_1-C_4)alkylamidino, guanidino, (C_1-C_4)alkylguanidino, pyridyle, imidazolyle, pyrimidinyle, indolyle, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, (C_2-C_8)alkoxycarbonyle, amino(C_1-C_4)alkyl-N-(C_1-C_4)alkylamino, carbamoyle ou phényle éventuellement substitué par Cl, F, (C_1 à C_4)alkyle, (C_1 à C_4)alkoxy ou hydroxyle;
Q_2 représente H ou (C_1-C_4)alkyle;
Q_3 représente H ou (C_1-C_4)alkyle ou Q_1 et Q_3 sont liés pour former un hétérocycle et représentent ensemble (C_2-C_3)alkylène tandis que Z_1 ne représente rien, sous forme d'énantiomères purs ou de leurs mélanges en proportions quelconques,
ainsi que leurs sels avec des acides.

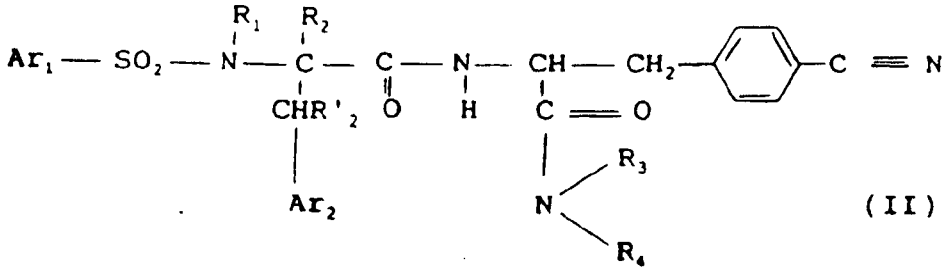
2. Composés selon la revendication 1 de formule I dans laquelle NR_3R_4 représente pyrrolidinyle.

3. Composés selon l'une des revendications 1 et 2 de formule I dans laquelle Z_1 représente alkylène en C_4 à C_9 et
Q_1 comporte un atome d'azote fixé à Z_1.

4. Composés selon la revendication 3, dans lesquels Q_1 représente un groupe amino, guanidino, amidino, (C_1-C_4)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, (C_1-C_4)alkylamidino, guanidino, (C_1-C_4)alkylguanidino, amino(C_1-C_4)alkyl-N-(C_1-C_4)alkylamino.

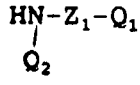
5. Procédé de préparation des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir sur le nitrile de formule II :

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >



(II)

dans laquelle Ar_1, R_1, R_2, Ar_2, R'_2, R_3 et R_4 sont tels que définis à la revendication 1, sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, un alcool ROH en milieu acide pour obtenir un imidoester intermédiaire, sur lequel on fait réagir l'amine de formule



dans laquelle Z_1, Q_1, Q_2 ont la même signification que dans la formule I.

6. Composition pharmaceutique comprenant une dose thérapeutiquement active d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 3 sous forme d'énantiomères purs ou de mélange d'énantiomères ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptable en association avec au moins un excipient.

7. Composé selon la revendication 1 de formule I dans laquelle
Ar_1 représente naphtyle ou phényle éventuellement substitués par Cl, F, (C_1-C_3)alkyle ou (C_1-C_3)alkoxy;
Ar_2 représente phényle éventuellement substitués par Cl, F, (C_1-C_3)alkyle ou (C_1-C_3)alkoxy;
R_1, R_2 et R'_2 représentent indépendamment l'un de l'autre H, (C_1-C_4)alkyle ou R_1 ne représente rien et N est lié à Ar_2 et, éventuellement R_2 et R'_2 forment une double liaison,
ou R_1 ou R_2 est lié à Ar_2 et représente (C_1-C_2) alkylène;
R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent H, (C_1-C_4)alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé choisi parmi pyrrolidine, et pipéridine;
Z_1 représente (C_1-C_{12})alkylène interrompu ou prolongé éventuellement par (C_5-C_7)cycloalkyle ou phényle;
Q_1 représente méthyle, amino, (C_1-C_4)alkoxycarbonylamino, (C_1-C_4)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, (C_1-C_4)alkyl-4 pipérazinyle, amidino, (C_1-C_4)alkylamidino, guanidino, (C_1-C_4)alkylguanidino, pyridyle, imidazolyle, pyrimidinyle, hydroxy, (C_1-C_7)alkoxy, (C_2-C_8)alkoxycarbonyle, amino(C_1-C_4)alkyl-N-(C_1-C_4)alkylamino, carbamoyle ou phényle éventuellement substitué par Cl, F, (C_1 à C_3)alkyle ou (C_1 à C_3)alkoxy;
Q_2 représente H ou (C_1-C_4)alkyle;
Q_3 représente H ou (C_1-C_4)alkyle ou Q_1 et Q_3 sont liés pour former un hétérocycle et représentent ensemble (C_2-C_3)alkylène tandis que Z_1 ne représente rien, sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères en proportions quelconques,
ainsi que son sel avec un acide.

BNSDOCID <EP 0614911A1 I >

Office européen des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 94 40 0331

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
X	WO-A-92 16549 (PENTAPHARM AG) * revendications 1-6; exemples 2,3,4,9 *	1,5-7	C07K5/06 A61K37/02
A	NEUROSCIENCE LETTERS vol. 124, no. 1 , 11 Mars 1991 pages 1 - 4 C. LAURENS ET AL. 'Enhancement of neurite outgrowth from central nervous system neurons in primary culture by thrombin inhibitors' * tableau I *	1,6,7	
A	WO-A-91 08223 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) * page 6, ligne 10 - ligne 16; revendications; exemples *	1,7	
D,A	EP-A-0 236 163 (SANOFI) * page 1, ligne 1 - ligne 4; revendications; exemples * * page 2, ligne 20 - page 3, ligne 5 *	1,7	
D,A	DRUGS OF THE FUTURE vol. 17, no. 1 , 1992 pages 39 - 45 M.C. MICHEL AND A. BUSCHAUER 'Neuropeptide Y and its antagonists' * page 41, colonne de gauche, alinéa 4 - page 43, colonne de droite, alinéa 3; figure 2 *	1,7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5) C07K A61K

Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications

Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
LA HAYE	7 Juin 1994	Fuhr, C

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P04C08)

BNSDOCID <EP 0614911A1 1 >

149

RAPPORT DE RECHERCHE

PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) **Classification internationale des brevets** 6 : C07D 215/26, A61K 31/47, C07D 401/12 — A1

(11) **Numéro de publication internationale:** WO 96/40639

(43) **Date de publication internationale:** 19 décembre 1996 (19.12.96)

(21) **Numéro de la demande internationale:** PCT/FR96/00845

(22) **Date de dépôt international:** 5 juin 1996 (05.06.96)

(30) **Données relatives à la priorité:**
95/06703 7 juin 1995 (07.06.95) FR

(71) **Déposant** *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: FOURNIER INDUSTRIE ET SANTE [FR/FR]; 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).

(72) **Inventeurs; et**
(75) **Inventeurs/Déposants** *(US seulement)*: DODEY, Pierre [FR/FR]; 10, rue des Champs-d'Aloux, F-21121 Fontaine-lès-Dijon (FR). PRUNEAU, Didier [FR/FR]; 2, rue de Dessus, F-21370 Pasques (FR). PAQUET, Jean-Luc [FR/FR]; 25, rue de la Houblonnière, F-21000 Dijon (FR). BONDOUX, Michel [FR/FR]; 7, allée des Montereys, F-21121 Fontaine-lès-Dijon (FR). HOUZIAUX, Patrick [FR/FR]; 3, rue des Jonchères, F-78580 Bazemont (FR). BARTH, Martine [FR/FR]; Résidence "Les Orangers", 6, rue de Chantereine, F-78490 Montfort-l'Amaury (FR). OU, Khan [FR/FR]; 25A, rue de Messigny, F-21121 Hauteville-lès-Dijon (FR).

(74) **Mandataire:** CLISCI, Serge; S.A. Fedit-Loriot & Autres, Conseils en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).

(81) **Etats désignés:** JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

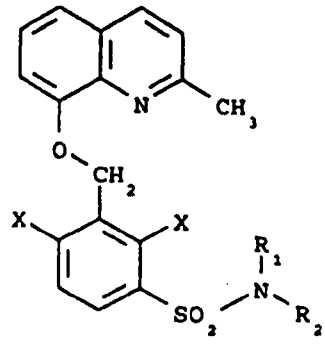
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) **Title:** BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES USED AS BRADYKININE ANTAGONISTS

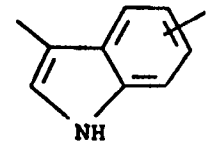
(54) **Titre:** DERIVES DE BENZENESULFONAMIDE COMME ANTAGONISTES DE LA BRADYKININE

(57) **Abstract**

The present invention relates to new compounds having formula (I) wherein X is halogen atom, R_1 and R_2, similar or different, are each -H or -A-B-R_3, A is a linear or branched C_1-C_{12} alkylen chain, B is a single bond, or a divalent phenylen or indolyl group having the structure (a), R_3 is -H, -OH, -NR_4R_5 or -COR_6, R_6 is -OH, -OCH_3, -OC_2H_5, or -NR_4R_5, R_4 and R_5, similar or different are each H, C_1-C_4 alkyl group, -$(CH_2)_n$-OH, -$(CH_2)_n$-$N(CH_3)_2$ or -CO-CH_3, n is an integer which is equal to 2, 3 or 4; and addition salts thereof. It also relates to the preparation and therapeutical utilization of said compounds, particularly for the treatment of pathologies involving bradykinine.



(I)



(a)

(57) **Abrégé**

La présente invention concerne des composés nouveaux de formule (I) dans laquelle: X représente un atome d'halogène, R_1 et R_2, identiques ou différents, représentent chacun -H ou -A-B-R_3, A représente une chaîne alkylène en C_1-C_{12}, linéaire ou ramifiée, B représente une liaison simple, ou un groupe divalent phénylène ou indolyle de structure (a), R_3 représente -H, -OH, -NR_4R_5 ou -COR_6, R_6 représente -OH, -OCH_3, -OC_2H_5, ou -NR_4R_5, R_4 et R_5, identiques ou différents représentent chacun H, un groupe alkyle en C_1-C_4, -$(CH_2)_n$-OH, -$(CH_2)_n$-$N(CH_3)_2$ ou -CO-CH_3, n représente un nombre entier valant 2, 3 ou 4; et, leurs sels d'addition. Elle concerne également leur préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment pour le traitement des pathologies mettant en cause la bradykinine.

146

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	**GB**	Royaume-Uni	**MW**	Malawi
AT	Autriche	**GE**	Géorgie	**MX**	Mexique
AU	Australie	**GN**	Guinée	**NE**	Niger
BB	Barbade	**GR**	Grèce	**NL**	Pays-Bas
BE	Belgique	**HU**	Hongrie	**NO**	Norvège
BF	Burkina Faso	**IE**	Irlande	**NZ**	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	**IT**	Italie	**PL**	Pologne
BJ	Bénin	**JP**	Japon	**PT**	Portugal
BR	Brésil	**KE**	Kenya	**RO**	Roumanie
BY	Bélarus	**KG**	Kirghizistan	**RU**	Fédération de Russie
CA	Canada	**KP**	République populaire démocratique	**SD**	Soudan
CF	République centrafricaine		de Corée	**SE**	Suède
CG	Congo	**KR**	République de Corée	**SG**	Singapour
CH	Suisse	**KZ**	Kazakhstan	**SI**	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	**LI**	Liechtenstein	**SK**	Slovaquie
CM	Cameroun	**LK**	Sri Lanka	**SN**	Sénégal
CN	Chine	**LR**	Libéria	**SZ**	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	**LT**	Lituanie	**TD**	Tchad
CZ	République tchèque	**LU**	Luxembourg	**TG**	Togo
DE	Allemagne	**LV**	Lettonie	**TJ**	Tadjikistan
DK	Danemark	**MC**	Monaco	**TT**	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	**MD**	République de Moldova	**UA**	Ukraine
ES	Espagne	**MG**	Madagascar	**UG**	Ouganda
FI	Finlande	**ML**	Mali	**US**	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	**MN**	Mongolie	**UZ**	Ouzbékistan
GA	Gabon	**MR**	Mauritanie	**VN**	Viet Nam

147

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

DERIVES DE BENZENESULFONAMIDE COMME ANTAGONISTES DE LA BRADYKININE

Domaine de l'invention

La présente invention concerne de nouveaux composés de benzènesulfonamide, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

Ces nouveaux composés présentent notamment une action antagoniste vis-à-vis de la bradykinine et sont utiles en thérapeutique, particulièrement pour le traitement de la douleur et de l'inflammation, et notamment dans le traitement de l'asthme et des rhinites allergiques.

Art antérieur

On sait que l'une des possibilités de traitement de certaines pathologies à caractère douloureux et/ou inflammatoire (telles que l'asthme, la rhinite, le choc septique, la douleur dentaire, etc...) est d'antagoniser l'action de certaines hormones telles que la bradykinine ou la kallidine. En effet ces hormones peptidiques sont impliquées dans un grand nombre de processus physiologiques dont certains sont liés de façon étroite à ces pathologies.

Bien qu'actuellement aucun produit possédant ce mode d'action ne soit encore commercialisé, de nombreuses études ont été entreprises pour créer des composés susceptibles d'être antagonistes de récepteurs de la bradykinine. La bradykinine est une hormone peptidique constituée de 9 aminoacides (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) et la kallidine est une hormone peptidique (Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) qui comporte un aminoacide supplémentaire (Lys) par rapport à la bradykinine. On sait que des études antérieures ont permis d'obtenir des peptides qui réagissent avec les récepteurs de la bradykinine : certains comme le Bradycor (CP.0127 de la société Cortech), l'Icatibant (HOE 140 de la société Hoechst) ["Bradycor" et "Icatibant" sont des dénominations communes internationales (DCI)] ou encore le NPC 17761 (de la société Scios-Nova) présentent une action inhibitrice de la fixation de la bradykinine sur le récepteur B_2 de la bradykinine. Plus récemment, des composés non

peptidiques ont été proposés comme antagonistes de la bradykinine vis-à-vis de la fixation sur le récepteur B_2 de la bradykinine, notamment dans EP-A-0596406 et EP-A-0622361. On sait en outre que certains composés de structure apparentée à ceux décrits dans les deux demandes de brevet précitées ont déjà été décrits, notamment dans DE-A-3617183 et dans EP-A-0261539, eu égard à leurs éventuelles propriétés antithrombotiques.

But de l'invention

Il existe un besoin d'atténuer ou de supprimer chez le mammifère et surtout chez l'homme les douleurs et les inflammations.

Pour satisfaire ce besoin, on a recherché une nouvelle solution technique qui soit efficace dans le traitement des algies quelle que soit leur origine, notamment celles liées à des phénomènes inflammatoires, d'une part, et dans le traitement des inflammations, d'autre part.

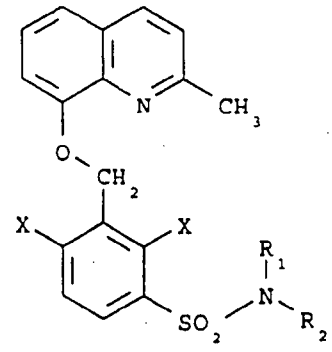
Selon l'invention, on se propose de fournir une nouvelle solution technique, qui met en oeuvre une fixation compétitive au niveau du récepteur B_2 de la bradykinine entre (i) la bradykinine et les hormones apparentées ou analogues, et (ii) une substance antagoniste, et qui fait appel à des composés de benzènesulfonamide structurellement différents des produits connus précités et qui limitent ou inhibent substantiellement la fixation de la bradykinine et des hormones analogues sur ledit récepteur B_2 de la bradykinine.

Conformément à cette nouvelle solution technique on se propose de fournir, selon un premier aspect de l'invention, des composés de benzènesulfonamide en tant que produits industriels nouveaux ; selon un second aspect de l'invention, un procédé de préparation de ces composés ; et selon un troisième aspect de l'invention, l'utilisation de ces composés notamment en thérapeutique en tant qu'ingrédients actifs antalgiques et/ou anti-inflammatoires.

Objet de l'invention

Selon la nouvelle solution technique de l'invention, on préconise en tant que produit industriel nouveau, un composé de benzènesulfonamide qui est caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés de formule :



(I)

dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

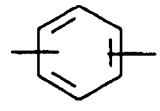
R_1 et R_2, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe -A-B-R_3,

A représente une chaîne alkylène en C_1-C_{12}, linéaire ou ramifiée,

B représente

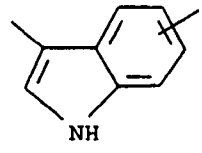
une simple liaison,

un groupe phénylène de structure



par rapport auquel les substituants A et R_3 sont en position ortho, méta ou para, ou

un groupe indolyle divalent de structure



R_3 représente -H, -OH, -NR_4R_5 ou -COR_6,

R_6 représente un groupe -OH, -OCH_3, -OC_2H_5 ou -NR_4R_5,

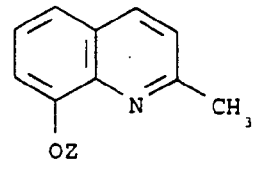
R_4 et R_5, identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, un groupe -$(CH_2)_n$-OH, un groupe -$(CH_2)_n$-$N(CH_3)_2$ ou un groupe -CO-CH_3,

n représente un nombre entier ayant pour valeur 2, 3 ou 4 ; et,

(ii) leurs sels d'addition.

Les benzènesulfonamides selon l'invention peuvent être préparés suivant une méthode connue en soi par application de mécanismes

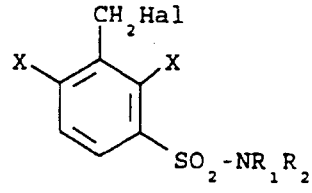
réactionnels classiques. Néanmoins, le procédé que l'on préconise selon l'invention pour la préparation des composés de benzènesulfonamide de formule I et de leurs sels d'addition est caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de condensation de la 8-hydroxy-2-méthylquinoléine sous la forme phénate de formule :



(VIII)

où Z est un atome de métal alcalin,

avec un toluènesulfonamide halogéné de formule :



(IX)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et X, R_1 et R_2 sont définis comme indiqué ci-dessus, les fonctions (notamment alcool -OH, amine primaire $-NH_2$ et amine secondaire -NH-) susceptibles d'être contenues dans R_1 et/ou R_2 et d'intervenir dans la réaction VIII + IX → I étant protégées.

On préconise également l'utilisation d'une substance choisie parmi les composés de formule I et leurs sels d'addition non-toxiques pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis-à-vis des pathologies impliquant la bradykinine ou ses analogues, en particulier vis-à-vis des algies, et notamment dans le traitement ou la prévention de pathologies liées à des états inflammatoires ou douloureux.

Description détaillée de l'invention

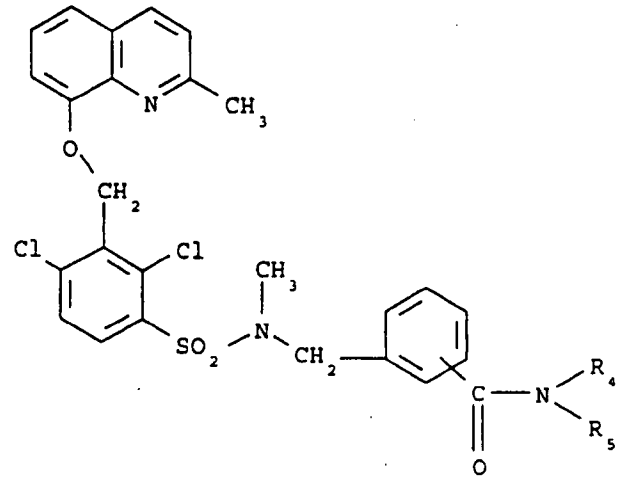
Dans la formule générale I des composés de l'invention, l'atome d'halogène représente l'atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, l'halogène préféré étant l'atome de chlore.

Par groupe alkyle en C_1-C_4, on entend les groupes méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyle, butyle, 1,1-diméthyléthyle, 1-méthylpropyle et 2-méthylpropyle.

Par "sels d'addition", on entend les sels d'addition d'acide obtenus par réaction d'un composé de formule I avec un acide minéral ou un acide organique. Les acides minéraux préférés pour salifier un composé basique de formule I sont les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique et sulfurique. Les acides organiques préférés pour salifier un composé basique de formule I sont les acides méthanesulfonique, maléique, fumarique, oxalique, citrique et trifluoroacétique.

Par commodité, les composés de benzènesulfonamide, qui interviennent en tant qu'agents antagonistes, sont indifféremment mentionnés comme étant des antagonistes de la bradykinine ou des antagonistes du récepteur B_2 de la bradykinine.

Parmi les composés de formule I selon l'invention, on préfère du point de vue de l'activité pharmacologique ceux appartenant à l'ensemble constitué par les composés de formule :



dans laquelle le groupe amide peut être en position ortho, méta ou para et, R_4 et R_5, identiques ou différents, représentent chacun :

un atome d'hydrogène,

un groupe alkyle en C_1-C_4, linéaire ou ramifié,

un groupe $-(CH_2)_n-OH$, ou

un groupe $-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$,

où n représente un nombre entier valant 2, 3 ou 4 ; et,

leurs sels d'addition d'acide non-toxiques.

Le procédé général pour la préparation des composés de benzènesulfonamide selon la réaction (1)

(1) VIII + IX → I

est mis en oeuvre dans un solvant aprotique [tel que notamment le diméthylformamide (DMF) ou le tétrahydrofuranne (THF)], à une température comprise entre 0 et 50°C, le métal alcalin Z étant Li, K ou mieux Na.

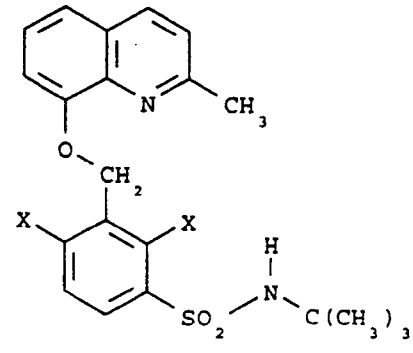
Le phénate VIII peut être préparé *in situ* pour réaliser la réaction VIII + IX → I. Dans cette réaction, il peut être intéressant que l'atome d'halogène Hal du composé IX ait une électronégativité inférieure ou égale à celle de l'atome d'halogène X ; d'un point de vue pratique : si X est Cl, alors Hal sera avantageusement Br.

Enfin, la réaction VIII + IX → I implique la protection des fonctions réactives susceptibles d'être présentes dans les groupes R_1 et/ou R_2. Ces fonctions réactives comprennent les groupements -OH, $-NH_2$ et -NH- qui comportent un atome d'hydrogène réactif pouvant perturber le déroulement de la réaction (1) souhaitée.

A titre d'illustration, des modalités de mise en oeuvre de la réaction VIII + IX → I sont données dans la préparation III ci-après.

Pour la préparation de l'ensemble des composés de formule I, on procède selon le schéma réactionnel suivant :

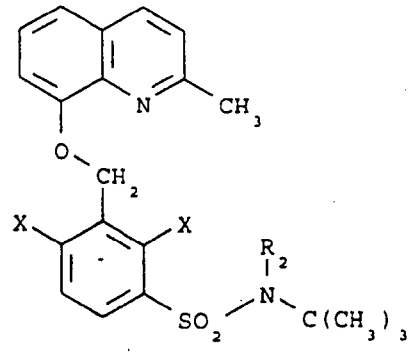
(α) on synthétise, selon la réaction (1) précitée, un composé de formule :



(V)

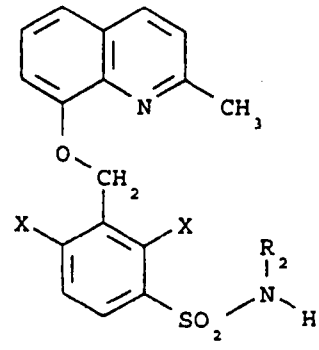
[qui est un composé de formule I où R_2 est H et R_1 est $C(CH_3)_3$],

(β) si nécessaire, on traite le composé de formule V pour remplacer le groupe R_2 = H par un groupe R_2 différent de H et obtenir un composé de formule :



(Va)

(γ) si nécessaire, on traite le composé de formule Va, ainsi obtenu, pour remplacer le groupe $R_1 = C(CH_3)_3$ par l'atome d'hydrogène et obtenir un composé de formule :



(Vb)

puis,

(δ) si nécessaire, on traite le composé de formule Vb, ainsi obtenu, pour remplacer le groupe $R_1 = H$ par un groupe R_1 différent de H et obtenir un composé de formule I où R_1 et R_2 sont chacun différents de H,

et,

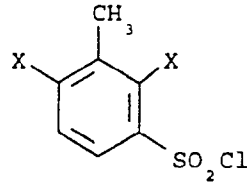
(ε) si nécessaire, on obtient le sel d'addition d'acide de la base libre résultant du stade (β), (γ) ou (δ) [en faisant réagir ladite base libre avec l'acide choisi pour la salification].

Les stades (β), (γ) et (δ) impliquent la protection puis la déprotection de tout groupe réactif pouvant être contenu dans R_1 et/ou R_2.

D'un point de vue pratique, le schéma réactionnel précité mettra en oeuvre l'une des variantes choisies parmi l'ensemble constitué par la variante A qui comprend les étapes consistant à :

1) faire réagir un composé de formule :

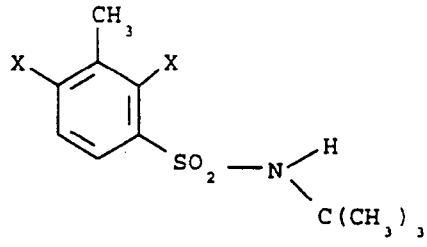
BNSDOCID <WO 9640639A1 I >



(II)

dans laquelle X représente un atome d'halogène,

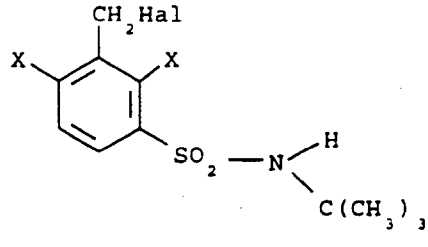
avec de la tert-butylamine (autre nomenclature : 1,1-diméthyléthanamine) en excès, dans un solvant comme par exemple du dichlorométhane, à température ambiante pendant 1 à 3 heures pour obtenir un composé de formule :



(III)

dans laquelle X représente un atome d'halogène,

2) halogéner le composé III obtenu ci-dessus à l'aide de N-halogénosuccinimide (de préférence le N-bromosuccinimide), dans un solvant halogéné notamment le tétrachlorure de carbone et de préférence en présence d'un initiateur radicalaire, notamment l'AIBN [autre nomenclature : 2,2,'-azobis(2-méthylpropionitrile) ou 2,2'-azobis(isobutyronitrile)] et/ou d'un rayonnement ultra violet, pendant 2 à 24 heures, à une température comprise entre 30°C et 100°C, pour obtenir un composé de formule :

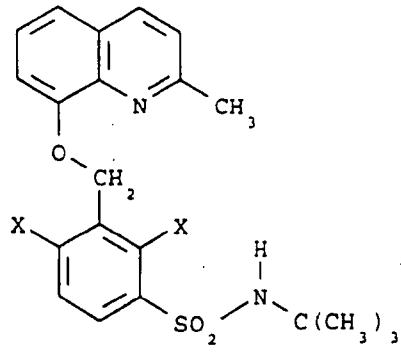


(IV)

dans laquelle X et Hal représentent chacun un atome d'halogène,

3) condenser le composé IV, ainsi obtenu, avec la 8-hydroxy-2-méthylquinoléine en faisant réagir préalablement sur cette dernière de l'hydrure de

sodium, en présence d'un solvant (notamment le DMF), à une température comprise entre 0°C et 50°C, pour obtenir le composé de formule :



(V)

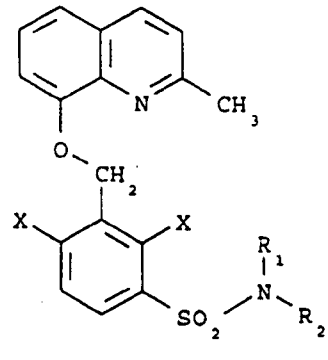
dans laquelle X représente un atome d'halogène,

4) faire réagir le composé de formule V ainsi obtenu avec de l'hydrure de sodium, dans un solvant organique anhydre (notamment le DMF), à une température comprise entre 0°C et 30°C, puis faire réagir sur le dérivé sodé ainsi obtenu un composé de formule Y-R_2 dans laquelle :

Y est un atome d'halogène, (notamment un atome d'iode, un atome de brome ou un atome de chlore), un groupe méthanesulfonyle ou un groupe toluènesulfonyle, et

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_{12} ou un groupe arylalkyle, ces deux groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements fonctionnels protégés pour ne pas réagir avec le sulfonamide sodé,

pour obtenir un composé de formule :



(I)

dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

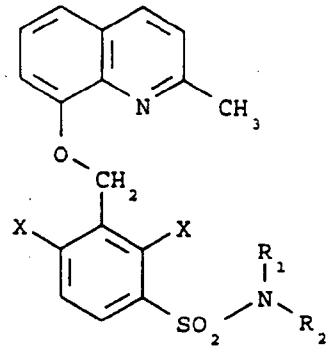
BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

R_1 représente le groupe 1,1-diméthyléthyle, et

R_2 conserve la même signification que ci-dessus ;

la variante B qui comprend les étapes consistant à :

1) traiter un composé de formule I, obtenu à l'étape 4) de la variante A, dans laquelle R_2 représente le groupe méthyle ou le groupe phénylméthyle, et R_1 représente le groupe 1,1-diméthyléthyle, à l'aide d'un excès d'acide (notamment l'acide trifluoroacétique), en présence d'un capteur de cations (notamment l'anisole), à une température comprise entre 20°C et 60°C, pendant 4 à 24 heures, pour obtenir un composé de formule :



(I)

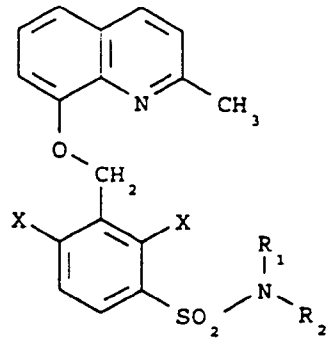
dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

R_1 représente un groupe méthyle ou un groupe phénylméthyle, et

R_2 représente un atome d'hydrogène,

2) traiter le composé de formule I obtenu au stade B 1) ci-dessus avec un composé de formule YR_2 dans les conditions identiques à celles préconisées au stade 4) de la variante A pour obtenir un composé de formule :



(I)

dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

R_1 représente un groupe méthyle ou un groupe phénylméthyle,

R_2 représente un groupe alkyle en C_1-C_{12} ou un groupe arylalkyle, ces deux groupes étant éventuellement substitués par des groupements fonctionnels protégés pour ne pas réagir avec le groupe sulfonamide sodé,

3) si nécessaire, déprotéger le ou les groupements fonctionnels portés par le groupe R_2 du composé de formule I, obtenu à l'un des stades A 4) ou B 2) ci-dessus (notamment par hydrolyse d'un ester ou déprotection d'une amine), pour obtenir un composé de formule I dont le groupe R_2 est porteur d'un groupe fonctionnel libre, par exemple une fonction acide carboxylique ou une fonction amine primaire libres,

4) si nécessaire, faire réagir le groupe fonctionnel libéré au stade précédent pour obtenir un dérivé, par exemple un amide par réaction d'un groupe acide carboxylique avec un composé porteur d'une fonction amine primaire ou secondaire,

5) si nécessaire, obtenir un sel d'addition d'un composé de formule I initialement obtenu sous forme de base libre, en faisant réagir ladite base libre avec l'acide choisi pour la salification.

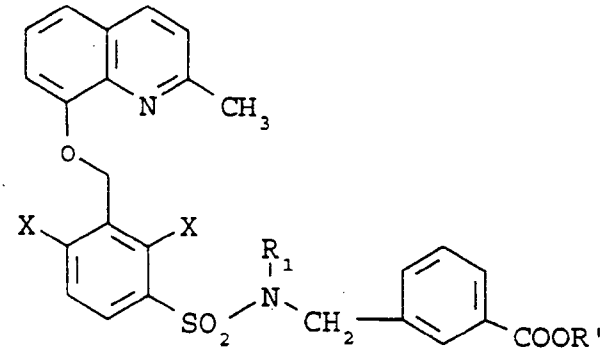
Par groupement fonctionnel protégé, on entend ici notamment :

- un groupe NH ou NH_2 protégé par un ou deux groupes amino-protecteurs,
- un groupe ester,
- un groupe carboxamide N-mono ou -disubstitué, ou
- un groupe OH protégé par un groupe hydroxy-protecteur.

Les groupes amino-protecteurs qui conviennent ici sont ceux qui interviennent de façon usuelle dans le domaine de la synthèse peptidique, en particulier les groupes alcoxycarbonyle, notamment le groupe Boc (t-butyloxycarbonyle). Les groupes hydroxy-protecteurs sont par exemple des

groupes silyle (notamment triméthylsilyle ou diméthyl-t-butylsilyle), ou des groupes de type benzyle.

Pour illustrer l'étape 3) de la variante B, on procède comme suit : réaction d'un composé de formule :



(VI)

dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ou arylalkyle, et

R' représente un groupe méthyle ou éthyle,

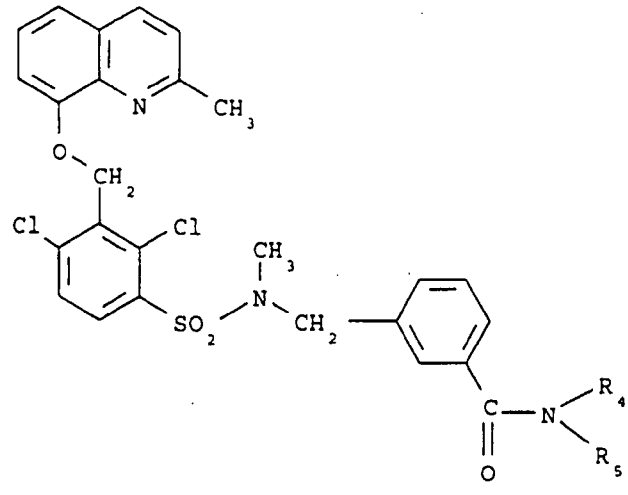
avec une solution d'hydroxyde de sodium, en présence d'un solvant comme par exemple du méthanol, à une température comprise entre 40°C et 80°C, pendant 0,5 à 5 heures, pour obtenir un composé de formule VI dans laquelle X et R_1 conservent la même signification que ci-dessus et R' représente un atome d'hydrogène.

Pour illustrer l'étape 4) de la variante B, on procède comme suit : réaction d'un composé de formule VI ainsi obtenu, où R' représente un atome d'hydrogène, avec une amine de formule $H\text{-}NR_4R_5$,

dans laquelle :

R_4 et R_5, identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 (linéaire ou ramifié), un groupe $(CH_2)_n$-OH, ou un groupe $(CH_2)_n$-$N(CH_3)_2$, où n représente un nombre entier ayant pour valeur 2, 3 ou 4,

dans un solvant comme par exemple du dichlorométhane et en présence d'agents de couplage comme par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et le 1-hydroxybenzotriazole, à une température proche de la température ambiante, pendant 10 à 48 heures, pour obtenir un composé de formule :



(VII)

dans laquelle X, R4, R5 conservent les mêmes significations que ci-dessus.

Le composé de formule IV, dans lequel X est un atome de chlore et Hal est l'atome de brome, est nouveau et constitue l'un des objets de l'invention.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples de préparation qui suivent et des résultats d'essais pharmacologiques obtenus avec certains composés selon l'invention. La nomenclature utilisée dans ces exemples est celle préconisée dans les Chemical Abstracts.

Dans la partie expérimentale, les "préparations" sont relatives aux composés intermédiaires et les "exemples" sont relatifs aux produits selon l'invention.

Certains composés sont caractérisés par les données spectrales obtenues en résonance magnétique nucléaire (RMN) ; dans ce cas, les caractéristiques spectrales sont données pour le proton (^1H), et on indique le déplacement chimique des protons par rapport au signal proton du tétraméthylsilane avec, entre parenthèses, la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet, sl pour signal large) et le nombre de protons pour le signal. A titre indicatif, les spectres RMN^1H ont été réalisés à 250 MHz.

Les points de fusion (F) indiqués ci-après sont en général mesurés à l'aide d'un banc Koffler et ne sont pas corrigés, il s'agit alors de points de fusion instantanée.

PREPARATION I

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-3-méthylbenzènesulfonamide

160

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

On prépare une solution de 100 g (0,385 mole) de chlorure de 2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyle dans 1 litre de dichlorométhane et on ajoute doucement 112,5 g (1,54 mole) de 1,1-diméthyléthanamine, à température ambiante (20-25°C). On maintient le milieu réactionnel sous agitation pendant 2 heures après la fin de l'addition puis on hydrolyse sur de l'eau. Après extraction au dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau jusqu'à pH neutre puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans le méthylcyclohexane. On obtient ainsi 80 g du produit attendu sous forme de solide blanc (Rendement = 70 %).

F = 148-150°C

PREPARATION II

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-3-(bromométhyl)benzènesulfonamide

A une solution de 77 g (0,26 mole) du composé obtenu selon la préparation I, dans 1,2 litre de tétrachlorure de carbone, on ajoute 2,1 g (0,012 mole) d'AIBN et 55,6 g (0,312 mole) de N-bromosuccinimide. Le mélange réactionnel est ensuite agité sous irradiation ultra violet et porté à reflux du solvant pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange est hydrolysé sur de l'eau puis extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'isopropanol et on obtient ainsi 91 g du produit attendu sous forme de solide cristallisé blanc (Rendement = 94 %).

F = 157°C

PREPARATION III

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-benzènesulfonamide (Exemple 29)

On prépare une solution de 39,8 g (0,25 mole) de 2-méthyl-8-hydroxy-quinoléine dans 400 ml de diméthylformamide (DMF) et on ajoute, à température ambiante, par petites portions, 7,5 g (0,25 mole) d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile. On agite le mélange pendant 30 min puis on refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte 103,15 g (0,275 mole) de composé obtenu selon la préparation II en solution dans 120 ml de DMF. On laisse ensuite le mélange sous agitation à température ambiante pendant une heure puis on hydrolyse sur de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 111,2 g du produit attendu sous forme de solide pulvérulent beige (Rendement = 98 %).

F = 191°C

Exemple 1

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-N-méthyl-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)-oxyméthyl]benzènesulfonamide

A une solution de 90,68 g (0,2 mole) du composé obtenu selon la préparation III dans 650 ml de DMF, on ajoute 6,3 g (0,21 mole) d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile, par petites portions, à température ambiante (20-25°C). Le mélange est maintenu sous agitation pendant 45 min, puis on ajoute goutte à goutte 31,22 g (0,22 mole) d'iodure de méthyle en solution dans 10 ml de DMF. Après une heure sous agitation, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé à l'eau sur le filtre et séché sous vide à 70°C. On obtient ainsi 89,9 g du produit attendu sous forme d'une poudre beige clair (Rendement = 96 %).

F = 160-162°C

Exemple 2

2,4-dichloro-N-méthyl-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzène-sulfonamide

On prépare un mélange de 88,8 g (0,19 mole) du composé obtenu selon l'exemple 1 dans 250 ml d'acide chlorhydrique 10N et on maintient ce mélange sous agitation pendant une heure à température ambiante. On verse ensuite le milieu réactionnel sur de l'eau glacée puis on filtre le solide en suspension. Le produit brut ainsi obtenu est repris avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 74,5 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 95 %).

F = 174-176°C

Exemple 3

2,4-dichloro-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On prépare un mélange de 2,26 g (5.10^{-3} mole) du composé obtenu selon la préparation III et de 0,59 g (5.10^{-3} mole) d'anisole, puis on

ajoute 20 ml d'acide trifluoroacétique. La solution obtenue est agitée pendant 12 heures à température ambiante puis pendant 5 heures à 40°C. L'acide trifluoroacétique est ensuite chassé sous pression réduite. Le résidu obtenu est amené à neutralité à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N. Le produit est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée puis concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans le toluène et on obtient ainsi 1,4 g du produit attendu sous forme d'un solide cristallisé blanc cassé (Rendement = 70 %).

F = 206-208°C

Exemple 4

2,4-dichloro-N-méthyl-N-(phénylméthyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)-oxyméthyl]benzènesulfonamide

A une solution de 822 mg (2.10^{-3} mole) du composé obtenu selon l'exemple 2, dans 5 ml de DMF, on ajoute 60 mg (2.10^{-3} mole) d'hydrure de sodium en suspension dans de l'huile. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute 376 mg ($2,2.10^{-3}$ mole) de bromure de benzyle et on maintient sous agitation pendant une heure à 40°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle et on obtient ainsi 750 mg du produit attendu sous forme d'une poudre blanche (Rendement = 75 %).

F = 154°C

Exemple 5

2,4-dichloro-N-(1,1-diméthyléthyl)-N-(phénylméthyl)-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon la préparation III et de bromure de benzyle, on obtient le produit attendu avec un rendement de 83 %.

F = 167-168°C

Exemple 6

2,4-dichloro-N-(phénylméthyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]-benzènesulfonamide

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

Le composé ainsi obtenu est repris en solution dans de l'éthanol et additionné d'une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans l'éthanol. Les cristaux formés sont filtrés et séchés sous pression réduite; on obtient ainsi 0,3 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs légèrement hygroscopiques (Rendement = 50%).

F = 190°C

PREPARATION V

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[4-[(1,1-diméthyléthyl)(diméthyl)silyloxy]-phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon l'exemple 2 et d'α-bromo-4-[(1,1-diméthyl-éthyl)(diméthyl)silyloxy]toluène, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/acétate d'éthyle (8/2, v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc crème avec un rendement de 78 %.

F = 95°C

Exemple 9

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(4-hydroxyphényl)méthyl]-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On ajoute 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 5N à une suspension de 1,7 g ($2{,}69.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation V dans 50 ml de méthanol, puis on agite le mélange résultant pendant 30 minutes à température ambiante. Après évaporation du méthanol sous pression réduite, le résidu obtenu est repris avec de l'eau et le mélange est neutralisé avec une solution d'ammoniaque. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans du méthanol. On obtient ainsi 1,18 g du produit attendu sous forme d'un solide cristallisé blanc (Rendement = 85 %).

F = 241°C

PREPARATION VI

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon l'exemple 2 et de 3-(bromométhyl)benzoate de méthyle, et après purification par chromatographie sur gel de silice

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 3, au départ du composé obtenu selon l'exemple 5, on obtient le produit attendu avec un rendement de 77 %.

F = 140-142°C

Exemple 7

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(indol-3-yl)méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)-oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 1, au départ du composé obtenu selon l'exemple 2 et de méthosulfate de triméthylgramine (méthanesulfonate de N,N,N-triméthyl-indol-3-yl-méthanaminium), et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (9/1, v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 72 %.

F = 218°C

PREPARATION IV

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(4-nitrophényl)méthyl]-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon l'exemple 2 et de 4-nitro-α-bromotoluène (i.e. bromure de 4-nitrobenzyle), on obtient, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, le produit attendu avec un rendement de 61 %.

F = 185°C

Exemple 8

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(4-aminophényl)méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide, dichlorhydrate

On prépare une solution de 0,56 g ($1{,}03.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation IV dans 4 ml de méthanol et on ajoute 4 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis 0,173 g ($3{,}1.10^{-3}$ mole) de poudre de fer. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 3 heures puis, après refroidissement, versé sur de l'eau glacée. Le mélange est amené à pH 8 à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N et le précipité formé est filtré, puis purifié par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (98/2, v/v). Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange toluène/éther isopropylique.

164

l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (98/2, v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 58 %.

F = 180°C

PREPARATION VII

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[(3-carboxyphényl)méthyl]-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On ajoute 13 ml (13.10^{-3} mole) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium N à une suspension de 3,6 g ($6,4.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation VI dans 50 ml de méthanol. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant 4 heures puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau puis on acidifie jusqu'à pH 2 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est filtré et séché. On obtient ainsi 2,3 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc pulvérulent (Rendement = 66 %).

F = 204°C

Exemple 10

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-(aminocarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On prépare une solution de 0,5 g ($0,92.10^{-3}$ mole) de l'acide obtenu selon la préparation VII, dans 10 ml de dichlorométhane et 2 ml de méthanol et on ajoute 0,264 g ($1,38.10^{-3}$ mole) de chlorydrate de 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,187 g ($1,38.10^{-3}$ mole) de 1-hydroxy-7-aza-benzotriazole, puis 1,5 ml d'une solution saturée d'ammoniac dans l'éthanol. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures. On ajoute du dichlorométhane puis on lave la phase organique à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau jusqu'à neutralité. La phase organique est ensuite séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans un mélange toluène/éther isopropylique et on obtient ainsi 0,3 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 60 %)

F = 208°C

Exemple 11

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-(méthylaminocarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, mais en utilisant une solution de méthylamine dans l'éthanol, on obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (7/3, v/v) puis recristallisation dans l'acétate d'éthyle, le produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 55 %.

F = 195°C

Exemple 12

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-[(diméthylamino)carbonyl]phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide.

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, au départ d'une solution de diméthylamine dans l'éthanol, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (75/25, v/v) puis recristallisation dans le mélange toluène/éther isopropylique, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 76 %.

F = 194°C

Exemple 13

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-[(3-hydroxypropyl)aminocarbonyl]-phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, au départ de 3-amino-propanol, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/éther isopropylique, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc pulvérulent avec un rendement de 78 %.

F = 98°C

Exemple 14

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[[3-[[2-(diméthylamino)éthyl]aminocarbonyl]-phényl]méthyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, au départ de N,N-diméthyléthylènediamine, après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1,v/v) puis recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle/éther isopropylique, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc cristallisé avec un rendement de 60 %.

167

F = 142°C

Exemple 15

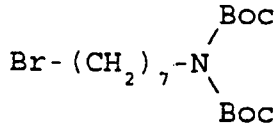
2,4-dichloro-N-méthyl-N-(2-phényl-éthyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)-oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ de (2-iodoéthyl)benzène, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/acétate d'éthyle (95/5,v/v), on obtient le produit attendu avec un rendement de 15 %.

F = 156-160°C

PREPARATION VIII

Acide (7-bromo-heptyl)(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)carbamique, 1,1-diméthyléthyl ester



On prépare une solution de 1,15 g ($5{,}3.10^{-3}$ mole) d'acide iminodicarboxylique, bis(1,1-diméthyléthyl) ester dans 40 ml de DMF et on ajoute 0,175 g ($5{,}8.10^{-3}$ mole) d'hydrure de sodium à 80 % dans de l'huile. Après 3 heures sous agitation à température ambiante, on ajoute 6 g ($23{,}25.10^{-3}$ moles) de 1,7-dibromoheptane et on continue l'agitation pendant 20 heures à 60° C. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution saturée de chlorure de sodium et extrait au pentane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/acétate d'éthyle (9/1, v/v). On obtient ainsi 0,43 g du produit attendu sous forme d'une huile incolore (Rendement = 20,7 %).

RMN^{1}H ($CDCl_3$) : 1,50 (m,26H) ; 1,85 (q,2H) ; 3,40 (t,2H) ; 3,55 (t,2H).

PREPARATION IX

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[7-[bis(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]-heptyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon la préparation VIII, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange toluène/acétate

d'éthyle (9/1,v/v), on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de 74 %.

F = 96-99°C

Exemple 16

2,4-dichloro-N-méthyl-N-(7-aminoheptyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl) oxyméthyl]benzènesulfonamide, bis(trifluoroacétate)

On prépare une solution de 2,5 g ($3{,}45.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation IX, dans 42 ml de dichlorométhane et on ajoute lentement 42 ml d'acide trifluoroacétique en maintenant une température d'environ 10°C. On laisse ensuite sous agitation pendant 45 min à température ambiante (20-25°C) puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane, puis du toluène et concentré à sec. On obtient ainsi 2,57 g du produit attendu sous forme de cristaux beiges (Rendement = 98,8 %).

F = 66-68°C

Exemple 17

2,4-dichloro-N-méthyl-N-(6-éthoxy-6-oxohexyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ d'ester éthylique de l'acide 6-bromohexanoïque, on obtient, après purification par recristallisation dans l'alcool isopropylique, le produit attendu avec un rendement de 54 %.

F = 84-86°C

Exemple 18

2,4-dichloro-N-méthyl-N-(5-carboxypentyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On chauffe à 40-45°C pendant 3 heures une solution de 1,4 g ($2{,}53.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 17 dans 14 ml d'éthanol en présence de 5 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 1N. Le mélange réactionnel est ensuite concentré puis repris à l'eau et lavé avec de l'éther éthylique. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH 4 et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique ainsi obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 1 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc crème (Rendement = 76 %).

165

F = 98-102°C

Exemple 19

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[6-(méthylamino)-6-oxohexyl]-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 11, au départ de l'acide obtenu selon l'exemple 18, on obtient, après recristallisation dans le méthylcyclohexane, le produit attendu avec un rendement de 58 %.

F = 110-112°C

PREPARATION X

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[8-[(tétrahydropyran-2-yl)oxy]octyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide.

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ de 2-(8-iodooctyl)tétrahydropyrane, et après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2, v/v), on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 52 %.

RMN^{1}H ($CDCl_3$) : 1,20-1,90 (m,18H) ; 2,74 (s,3H) ; 3,08 (s,3H) ; 3,22 (t,2H) ; 3,37 (m,1H) ; 3,50 (m,1H) ; 3,72 (m,1H) ; 3,86 (m,1H) ; 4,56 (m,1H) ; 5,67 (s,2H) ; 7,23-7,50 (m,5H) ; 8,02 (d,1H) ; 8,07 (d,1H).

PREPARATION XI

2,4-dichloro-N-méthyl-N-[12-[(tétrahydropyran-2-yl)oxy]dodécyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de la préparation X, au départ de 2-(12-iodododecyl)tétrahydropyrane, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN^{1}H ($CDCl_3$) : 1,10-1,90 (m,26H) ; 2,74 (s,3H) ; 2,86 (s,3H) ; 3,22 (t,2H) ; 3,37 (m,1H) ; 3,48 (m,1H) ; 3,75 (m,1H) ; 3,88 (m,1H) ; 4,57 (m,1H) ; 5,67 (s,2H) ; 7,23-7,50 (m,5H) ; 8,03 (d,1H) ; 8,08 (d,1H).

Exemple 20

2,4-dichloro-N-méthyl-N-(8-hydroxyoctyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On prépare une solution de 0,365 g ($0,58.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation X dans 4 ml de méthanol et on ajoute 89 mg ($0,47.10^{-3}$ mole) d'acide p-toluènesulfonique. Le mélange réactionnel est

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

agité pendant 2 heures à température ambiante puis le méthanol est chassé sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau, extrait au dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (6/4, v/v), on obtient 250 mg du produit attendu sous forme de solide blanc (Rendement = 66 %).

F = 50°C

Exemple 21

2,4-dichloro-N-méthyl-N-(12-hydroxydodécyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 20, au départ du composé obtenu selon la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc pulvérulent.

F = 155°C

PREPARATION XII

N-[4-[bis-(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)amino]butyl]-N-(1,1-diméthyl-éthyl)-2,4-dichloro-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On prépare une solution de 1,55 g ($3{,}42.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation III, dans 45 ml d'acétonitrile et on ajoute 1,41 g ($10{,}2.10^{-3}$ mole) de carbonate de potassium et 1,50 g ($3{,}76.10^{-3}$ mole) d'acide (4-iodobutyl)(1,1-diméthyléthoxycarbonyl)carbamique, 1,1-diméthyl-éthyl ester. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux du solvant sous agitation pendant 25 heures. Après refroidissement et filtration des sels minéraux, le filtrat est concentré à sec. Le résidu est repris à l'eau et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange cyclohexane/éther éthylique (3/2, v/v). On obtient ainsi 0,635 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 25,6 %). F = 172-175° C

Exemple 22

N-(4-aminobutyl)-N-(1,1-diméthyléthyl)-2,4-dichloro-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide, dichlorohydrate

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

On prépare une suspension de 1,21 g ($1{,}67.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon la préparation XII, dans 8,35 ml ($8{,}35.10^{-3}$ mole) d'une solution 1N de chlorure d'hydrogène dans l'acétate d'éthyle et on agite le mélange pendant 15 min à température ambiante. Le précipité résiduel est filtré et lavé sur filtre par de l'éther éthylique. On obtient ainsi 6,58 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 58 %).

F = 172-174°C

Exemple 23

N-(4-aminobutyl)-N-(1,1-diméthyléthyl)-2,4-dichloro-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On ajoute 5 ml d'ammoniaque (solution à 30 %) à une solution de 0,563 g ($0{,}94.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 22, dans 70 ml d'eau et on agite le mélange pendant 30 min à température ambiante. Après extraction du milieu réactionnel à l'éther éthylique, la phase organique obtenue est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 0,20 g du produit attendu sous forme de cristaux beiges (Rendement = 40,4 %).

F = 142-144°C

Exemple 24

N-[4-[(1-oxoéthyl)amino]butyl]-N-(1,1-diméthyléthyl)-2,4-dichloro-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

A une solution de 0,120 g ($0{,}229.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 23 dans 1 ml d'acide acétique, on ajoute 0,109 ml ($1{,}145.10^{-3}$ mole) d'anhydride acétique et on maintient sous agitation pendant 24 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et le résidu est repris en suspension par de l'éther éthylique. Le précipité obtenu est filtré et séché. On isole ainsi 0,272 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 21%).

F = 100-102°C (décomposition)

Exemple 25

2,4-dichloro-N-(phénylméthyl)-N-(7-hydroxy-heptyl)-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl]oxyméthyl]benzènesulfonamide

On prépare une solution de 0,5 g ($0{,}83.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 6 dans 10 ml de diméthylformamide et on ajoute

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

61,5 mg (2.10^{-3} mole) d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile. Après 30 min d'agitation du mélange à température ambiante, on ajoute 220 mg ($1,12.10^{-3}$ mole) de 7-bromoheptanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 40°C, puis refroidi, hydrolysé sur de l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau jusqu'à neutralité, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Après purification du résidu par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7/3 ; v/v), on obtient 150 mg du produit attendu sous forme d'un solide blanc (Rendement = 24 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) : 0,90-1,60 (m,10H) ; 2,75 (s,3H) ; 3,20 (m,2H) ; 3,56 (m,2H) ; 4,53 (m,2H) ; 5,68 (m,2H) ; 7,26-7,47 (m,10H) ; 8,03 (d,1H) ; 8,09 (d,1H).

Exemple 26

2,4-dichloro-N-(phénylméthyl)-N-(8-éthoxy-8-oxooctyl)-3-[(2-méthyl-quinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 4, au départ du composé obtenu selon l'exemple 6 et de 8-bromooctanoate d'éthyle, on obtient, après purification par recristallisation dans l'alcool isopropylique, le produit attendu avec un rendement de 37 %.

F = 117°C

Exemple 27

2,4-dichloro-N(phénylméthyl)-N-(7-carboxyheptyl)-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

On prépare une suspension de 1,1 g ($1,67.10^{-3}$ mole) du composé obtenu selon l'exemple 26, dans 100 ml d'éthanol et on ajoute une solution de 0,1 g ($2,5.10^{-3}$ mole) d'hydroxyde de sodium dans 10 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, puis le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris à l'eau. La phase aqueuse ainsi obtenue est acidifiée à pH 5 à l'aide d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, séché sous vide à 60°C, puis purifié par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1, v/v). Après recristallisation dans le mélange toluène/éther isopropylique, on obtient 0,8 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc crème (Rendement = 76 %).

F = 100°C

Exemple 28

2,4-dichloro-N-(phénylméthyl)-N-[8-(méthylamino)-8-oxooctyl]-3-[(2-méthylquinolin-8-yl)oxyméthyl]benzènesulfonamide

En opérant de façon analogue au procédé de l'exemple 10, au départ de l'acide obtenu selon l'exemple 27 et d'une solution de méthylamine dans l'éthanol, on obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice l'éluant étant un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2, v/v) puis cristallisation dans l'éther isopropylique, le produit attendu avec un rendement de 98 %.

F = 120°C

L'activité de certains des produits selon l'invention a été évaluée en fonction de leur aptitude à se lier aux récepteurs de la bradykinine. En effet, les kinines, dont le principal représentant est la bradykinine, forment un groupe de petits peptides qui contribuent de façon importante à la réponse inflammatoire et apparaissent de ce fait impliqués dans la pathophysiologie des maladies inflammatoires. De plus, la bradykinine est un des agents algésiants parmi les plus puissants connus. Les kinines activent deux types de récepteurs appelés respectivement B_1 et B_2. Le récepteur B_2 appartient à la grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux G-protéines. Nous décrivons dans la présente invention des composés se liant au récepteur B_2 et bloquant de ce fait la fixation de la bradykinine.

Le test pharmacologique que nous avons utilisé est le suivant : des segments d'iléon de cobayes mâles de souche Dunkin-Hartley (Iffa Credo, l'Arbresle, France) sont isolés et broyés dans le tampon TES suivant : TES 25mM, 1,10-phénanthroline 1mM (pH 6.8), bacitracine 140 µg/ml, BSA 1g/l. Les membranes sont ensuite isolées par centrifugation (18000 tours par minute ; 20 min ; 4° C). Les études de liaison sont effectuées dans le tampon TES en utilisant la [^{3}H]-bradykinine (120 pM), 50 µg de protéine membranaire par essai (volume final 500 µl) avec un temps d'équilibre de 90 min à 20°C. On détermine ensuite le taux (en pourcentage) d'inhibition de la fixation de [^{3}H]-bradykinine en présence de l'un des composés selon l'invention à tester à une concentration de 10^{-6} M.

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

Les résultats obtenus (notés "activité") lors de ces essais sont consignés dans le tableau I ci-après en regard des exemples figurant dans la description.

Les composés de la présente invention qui inhibent la liaison de la [^{3}H] bradykinine au récepteur B_2 de cobaye (voir tableau 1) se lient également au récepteur B_2 humain cloné et transfecté de façon stable dans des cellules CHO (Chinese Hamster Ovary Cells). Ainsi dans ce test, certains composés inhibent à la concentration de 10 μM d'au moins 95 % la fixation de la [^{3}H]-bradykinine au récepteur B_2.

Les composés de la présente invention peuvent être utiles dans le traitement de nombreuses pathologies impliquant la bradykinine ou ses homologues. Parmi ces pathologies, on inclut les chocs septiques et hémorragiques, les réactions anaphylactiques, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, les rhinites, l'asthme, les maladies inflammatoires du tractus gastrointestinal (par ex. colites, rectites, maladie de Crohn), la pancréatite, certains carcinomes, l'angiooedème héréditaire, la migraine, les accidents vasculaires cérébraux, certains désordres neurologiques, les états inflammatoires vasculaires (par exemple : athérosclérose et artérite des membres inférieurs), les états douloureux (par exemple douleur dentaire, douleurs menstruelles), les contractions utérines prématurées, la cystite et les brûlures.

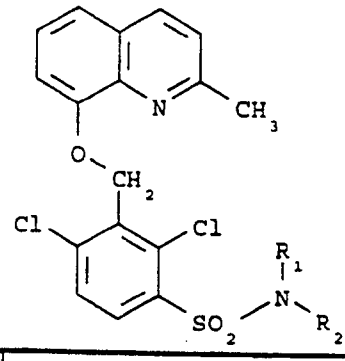
Les composés de la présente invention, qui peuvent être utilisés sous forme de base libre ou de leurs sels d'addition non-toxiques, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, seront en général prescrits en thérapie à des doses d'environ 1 à 1000 mg/jour, sous une forme administrable par voie orale, par injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, par voie transdermique, par le moyen d'aérosols ou par le moyen de suppositoires.

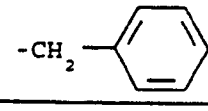
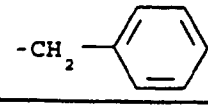
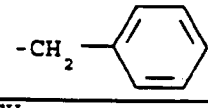
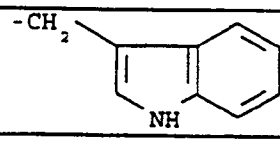
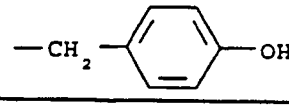
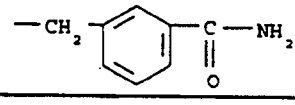
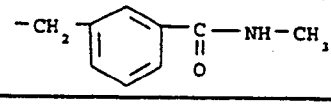
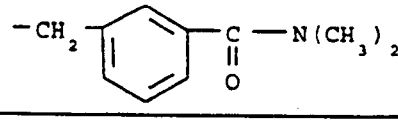
Les composés pourront également être administrés par voie topique, par exemple sous forme de gels ou de pommades.

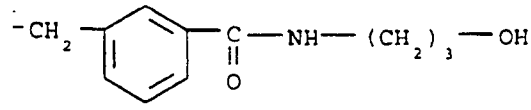
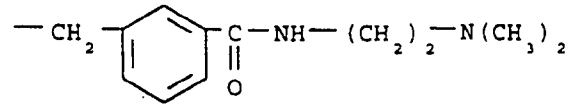
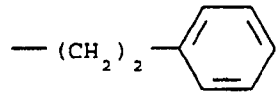
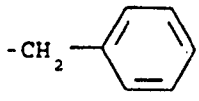
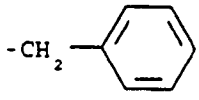
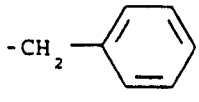
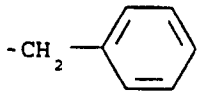
Les composés de la présente invention trouvent également leur utilité, en tant que réactifs pharmacologiques, notamment pour l'étude des interactions hormone-récepteur. L'utilisation en tant que réactif pharmacologique peut faire appel à un dérivé radiomarqué de l'un des composés selon l'invention (par exemple avec du tritium [^{3}H] ou de soufre

[^{35}S], dans le but d'obtenir un radio-ligand destiné à des études conformationnelles du récepteur B_2, de la bradykinine, ou des tests de fixation à ce type de récepteur, par exemple pour l'évaluation de nouveaux composés susceptibles de présenter une affinité pour le récepteur B_2 de la bradykinine.

Tableau I



Exemple n°	R1	R2	Activité %
1	-CH3	-C(CH3)3	-
2	-CH3	-H	-
3	-H	-H	-
4	-CH3		-
5	-C(CH3)3		-
6	-H		-
7	-CH3		97,6
8*	-CH3		99,5
9	-CH3		99,5
10	-CH3		99,8
11	-CH3		100
12	-CH3		96,9

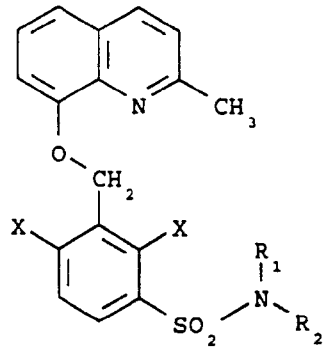
13	-CH3		99,3
14	-CH3		100
15	-CH3		97,9
16**	-CH3	$-(CH_2)_7-NH_2$	100
17	-CH3	$-(CH_2)_5-COOC_2H_5$	-
18	-CH3	$-(CH_2)_5-COOH$	-
19	-CH3	$-(CH_2)_5-CONHCH_3$	99,0
20	-CH3	$-(CH_2)_8-OH$	95,7
21	-CH3	$-(CH_2)_{12}-OH$	94,3
22*	-C(CH3)3	$-(CH_2)_4-NH_2$	-
23	-C(CH3)3	$-(CH_2)_4-NH_2$	92,8
24	-C(CH3)3	$-(CH_2)_4-NH-CO-CH_3$	90,5
25		$-(CH_2)_7-OH$	95,1
26		$-(CH_2)_7-COOC_2H_5$	-
27		$-(CH_2)_7-COOH$	-
28		$-(CH_2)_7-CONHCH_3$	98,0
29	-H	-C(CH3)3	-

Notes : * : dichlorhydrate, ** : bis(trifluoroacétate)

Revendications

1. Composé de benzènesulfonamide, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par :

(i) les composés de formule :



(I)

dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

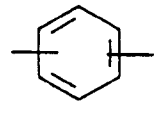
R_1 et R_2, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe -A-B-R_3,

A représente une chaîne alkylène en C_1-C_{12}, linéaire ou ramifiée,

B représente

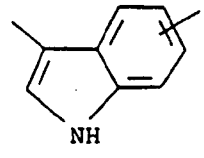
une simple liaison,

un groupe phénylène de structure



par rapport auquel les substituants A et R_3 sont en position ortho, méta ou para, ou

un groupe indolyle divalent de structure



R_3 représente -H,-OH,-NR_4R_5 ou -COR_6,

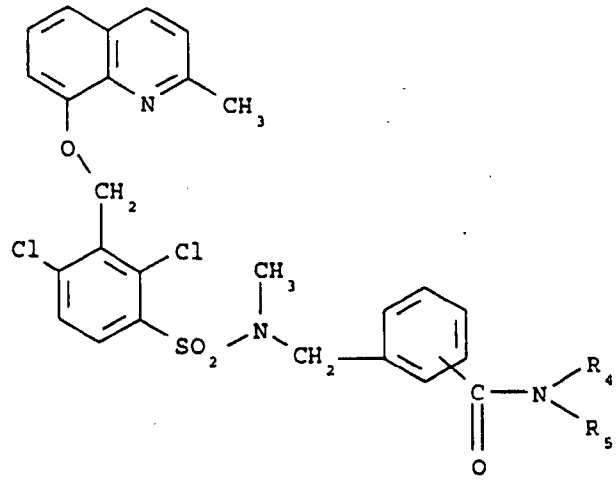
R_6 représente un groupe -OH, -OCH_3, -OC_2H_5 ou -NR_4R_5,

R_4 et R_5, identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 à chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée, un groupe $-(CH_2)_n-OH$, un groupe $-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$ ou un groupe $-CO-CH_3$,

n représente un nombre entier ayant pour valeur 2, 3 ou 4 ; et,

(ii) leurs sels d'addition.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



dans laquelle le groupe amide peut être en position ortho, méta ou para et, R_4 et R_5, identiques ou différents, représentent chacun :

un atome d'hydrogène,

un groupe alkyle en C_1-C_4, linéaire ou ramifié,

un groupe $-(CH_2)_n-OH$, ou

un groupe $-(CH_2)_n-N(CH_3)_2$,

où n représente un nombre entier valant 2, 3 ou 4 ; et,

leurs sels d'addition d'acide non-toxiques.

3. Utilisation d'une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I selon la revendication 1 et leurs sels d'addition non toxiques pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique vis à vis d'états pathologiques impliquant la bradykinine ou ses analogues.

4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que ladite substance intervient dans l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique pour le traitement des algies.

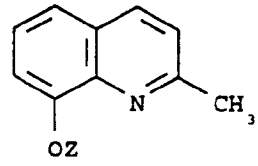
BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

5. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que ladite substance intervient dans l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique pour le traitement d'états inflammatoires.

6. Composition thérapeutique caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé choisi parmi l'ensemble constitué par les composés de formule I selon la revendication 1 et leurs sels d'addition non-toxiques.

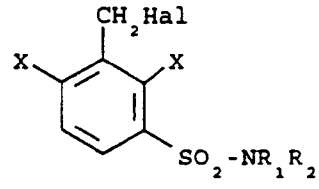
7. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 en tant que réactif pharmacologique.

8. Procédé pour la préparation d'un composé de benzènesulfonamide de formule I selon la revendication 1 et de ses sels d'addition, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de condensation de la 8-hydroxy-2-méthylquinoléine sous la forme phénate de formule :



(VIII)

où Z est un atome de métal alcalin,
avec un toluènesulfonamide halogéné de formule :

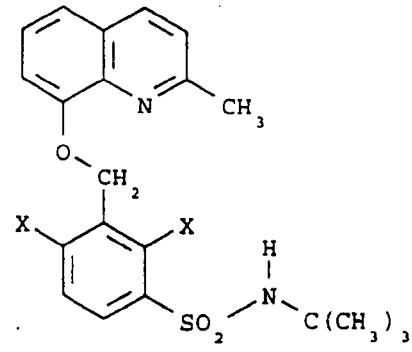


(IX)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et X, R_1 et R_2 sont définis comme indiqué ci-dessus, les fonctions susceptibles d'être contenues dans R_1 et/ou R_2 et d'intervenir dans la réaction VIII + IX → I étant protégées.

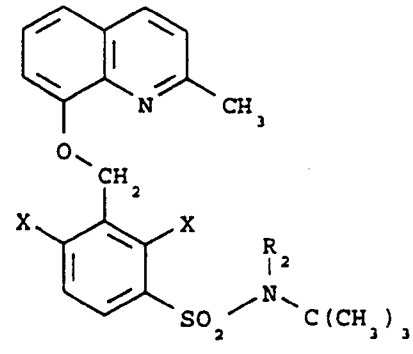
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comprend le schéma réactionnel suivant :

(α) on synthétise, selon la réaction VIII + IX → I , un composé de formule :



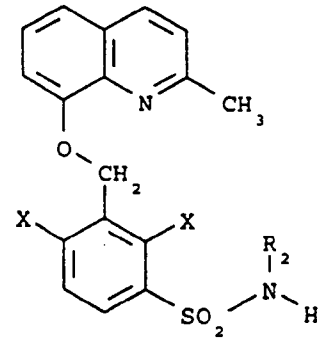
(V)

(β) si nécessaire, on traite le composé de formule V pour remplacer le groupe R_2 = H par un groupe R_2 différent de H et obtenir un composé de formule :



(Va)

(γ) si nécessaire, on traite le composé de formule Va, ainsi obtenu, pour remplacer le groupe $R_1 = C(CH_3)_3$ par l'atome d'hydrogène et obtenir un composé de formule :



(Vb)

puis,

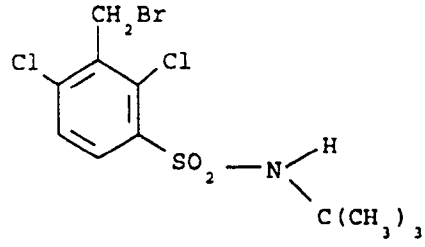
(δ) si nécessaire, on traite le composé de formule Vb, ainsi obtenu, pour remplacer le groupe R_1 = H par un groupe R_1 différent de

H et obtenir un composé de formule I où R_1 et R_2 sont chacun différents de H,

et,

(ε) si nécessaire, on obtient le sel d'addition d'acide de la base libre résultant du stade (β), (γ) ou (δ) en faisant réagir ladite base libre avec un acide.

10. Composé intermédiaire, utile pour la préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna' Application No
PCT/FR 96/00845

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D215/26 A61K31/47 C07D401/12

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 6 C07D A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 622 361 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 2 November 1994 cited in the application see claims	1,3
A	EP,A,0 596 406 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 11 May 1994 cited in the application see claims	1,3
A	US,A,5 212 182 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 18 May 1993 see claims	1,3
A	EP,A,0 261 539 (BAYER AG) 30 March 1988 cited in the application example 91-94; claims	1

☐ 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
26 August 1996	30.08.96
Name and mailing address of the ISA 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	Authorized officer Van Bijlen, H

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

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interna l Application No
PCT/FR 96/00845

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-622361	02-11-94	AU-B-	6052594	03-11-94
		CA-A-	2122236	29-10-94
		CN-A-	1097417	18-01-95
		HU-A-	70493	30-10-95
		JP-A-	7002780	06-01-95
		ZA-A-	9402780	09-01-95
EP-A-596406	11-05-94	AU-B-	5024293	12-05-94
		CA-A-	2102137	03-05-94
		CN-A-	1089947	27-07-94
		HU-A-	66302	28-11-94
		JP-A-	7300478	14-11-95
		ZA-A-	9308011	09-06-94
US-A-5212182	18-05-93	NONE		
EP-A-261539	30-03-88	DE-A-	3632329	31-03-88
		JP-A-	63093765	25-04-88
		US-A-	5093340	03-03-92
		US-A-	5070096	03-12-91
		US-A-	5202336	13-04-93

185

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 96/00845

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D215/26 A61K31/47 C07D401/12

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 6 C07D A61K

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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 622 361 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 2 Novembre 1994 cité dans la demande voir revendications	1,3
A	EP,A,0 596 406 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) 11 Mai 1994 cité dans la demande voir revendications	1,3
A	US,A,5 212 182 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 18 Mai 1993 voir revendications	1,3
A	EP,A,0 261 539 (BAYER AG) 30 Mars 1988 cité dans la demande * exemple 91-94; revendications *	1

☐ 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
26 Août 1996	30.08.96

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	Van Bijlen, H

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar. ternationale No
PCT/FR 96/00845

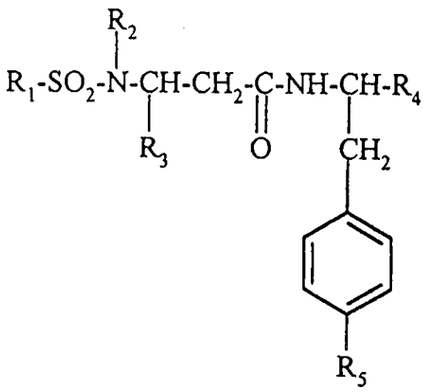
Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-622361	02-11-94	AU-B-	6052594	03-11-94
		CA-A-	2122236	29-10-94
		CN-A-	1097417	18-01-95
		HU-A-	70493	30-10-95
		JP-A-	7002780	06-01-95
		ZA-A-	9402780	09-01-95
EP-A-596406	11-05-94	AU-B-	5024293	12-05-94
		CA-A-	2102137	03-05-94
		CN-A-	1089947	27-07-94
		HU-A-	66302	28-11-94
		JP-A-	7300478	14-11-95
		ZA-A-	9308011	09-06-94
US-A-5212182	18-05-93	AUCUN		
EP-A-261539	30-03-88	DE-A-	3632329	31-03-88
		JP-A-	63093765	25-04-88
		US-A-	5093340	03-03-92
		US-A-	5070096	03-12-91
		US-A-	5202336	13-04-93

BNSDOCID <WO 9640639A1 I >

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO COMO RESULTADO DEL REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL ART. 19 DEL PCT

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



(I)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, isoquinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; dichos radicales heterocíclicos están no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, 1,3-tiazol-2-ilo, furilo, tienilo, dicho radical heterocíclico está no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno o por un grupo alquilo(C_1-C_4);
- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridilo, indanilo, y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo $-CSNR_8R_9$; un grupo $-COR_{13}$; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por uno o varios grupos metilo o átomos de halógeno;

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ó $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); fenilo; trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo (C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepin-1-ilo, piperidinilo no substituido o substituido por uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4) o alcoxi(C_1-C_4) o trifluorometilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo, piperazinilo no substituido o substituido por uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4);
- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede

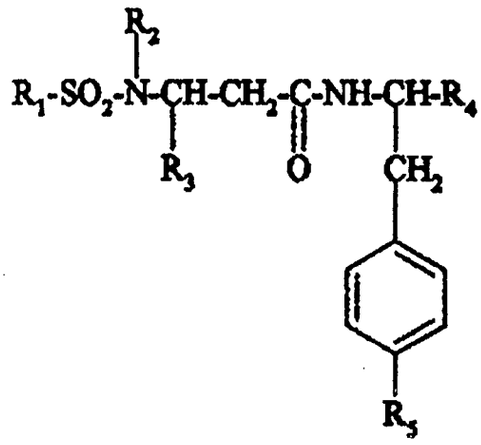
además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo-$CH_2NR_{11}R_{12}$, entonces, dichos grupos son idénticos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno (C_2-C_4); ω-halogenoalquileno(C_2-C_4),
- o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo (C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;

- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

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



(Ibis)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-

c]piridin-2-ilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; dichos radicales heterocíclicos son no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no substituido o substituido en -2 por dos átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;
- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo; piridilo; indanilo; y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, bencimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por un metilo;
- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$;

- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo;
- R_{10} representa un átomo halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5

representa un grupo-$CH_2NR_{11}R_{12}$, dichos grupos son por lo tanto idénticos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno(C_2-C_4); ω-halógenoalquileno(C_2-C_4);
- o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo(C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_1

representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofen-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo.

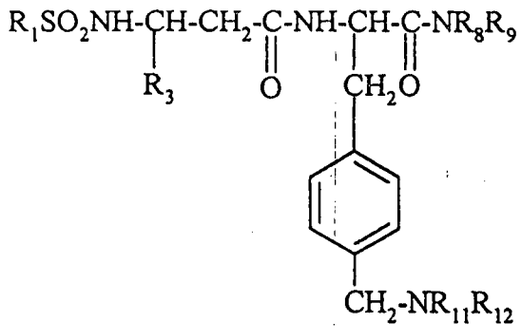
4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_2 representa hidrógeno y preferentemente R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno.

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_4 representa un grupo -$CONR_8R_9$ y preferentemente -NR_8R_9 representa un radical dialquilamino(C_1-C_4), muy particularmente un radical N-metilisopropilo; pirrolidinilo o piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_5 representa un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$ en el cual -$NR_{11}R_{12}$ representa un radical etilisobutilamino, etilisopropilamino, etil*terc*butilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un

radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 de fórmula:



(Ia)

en la cual:

- R_1 representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofén-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo;
- R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno;
- R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical dialquilamino(C_1-C_4), pirrolidinilo ou piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno;
- R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical

etilisobutilamino, etilisopropilamino, etil*ter*tbutilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 elegido entre:

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(4-((ciclopentil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((*terc*-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil) metil) fenil)-2-((3-(((5-metoxi-3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) N-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) bencil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenil-N-(1-piperidinilcarbonil) propanamida;

- (R,R) 2-((3-(4-clorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N,N-dietilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(3-fluorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzofuran-2-il)sulfonil) amino)propanoil)amino)-3-(4-

((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

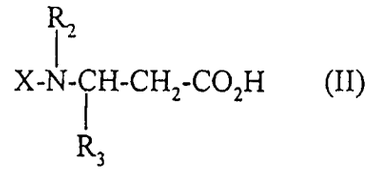
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(3-((*terc*-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 3-(4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilmetil)fenil)-2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxinaftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

así como sus sales y/o solvatos y/o hidratos.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), de sus sales y/o solvatos o hidratos, **caracterizado** porque:

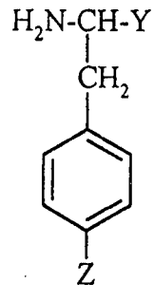
se hace reaccionar un ácido o un derivado funcional de ese ácido de fórmula:



(II)

en la cual R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, X representa ó bien hidrógeno, ó bien un grupo R_1-SO_2- en el cual R_1 es tal como se ha definido para un compuesto

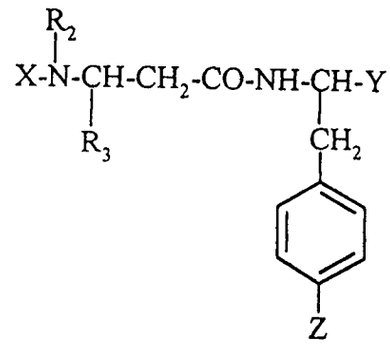
de fórmula (I) en la reivindicación 1, ó bien un grupo N-protector, con un compuesto de fórmula:



(III)

en la cual Y representa ó bien R_4 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un alcoxicarbonilo(C_1-C_4) , y Z representa ó bien R_5 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un grupo -CN, a condición que cuando Y representa R_4 que representa un fenilo substituido por un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, Z represente R_5 que representa un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, R_{11} y R_{12} sean tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I); y,

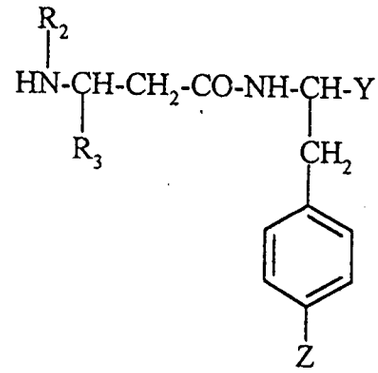
- cuando X = R_1SO_2-, Y = R_4 y Z = R_5, se obtiene el compuesto de fórmula (I) esperado;
- o cuando X ≠ R_1SO_2 y/o Y ≠ R_4 y/o Z ≠ R_5, es decir cuando al menos uno de los grupos X, Y, Z representa respectivamente X = H o grupo N-protector,
  Y = alcoxicarbonilo(C_1-C_4), Z = -CN, se somete el compuesto así obtenido de fórmula:



(IV)

a una o varias de las etapas siguientes:

- cuando X representa un grupo N-protector, se elimina ese grupo y se hace reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula:



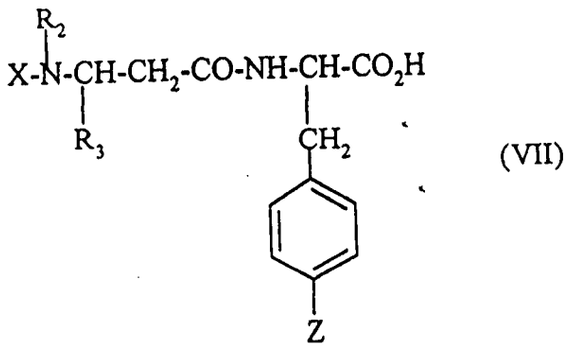
(V)

con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:

$$R_1SO_2\text{-Hal} \qquad \text{(VI)}$$

en la cual Hal representa un halógeno;

- cuando Y representa un alcoxicarbonilo(C_1-C_4), se hidroliza y se hace reaccionar el ácido así obtenido o un derivado funcional de este ácido de fórmula:



(VII)

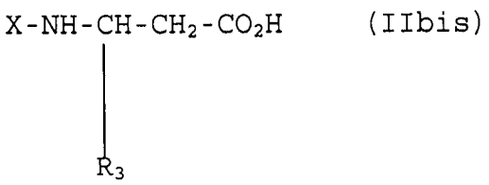
con un compuesto de fórmula:

HNR_8R_9 (VIII) ;

en la cual R_8 y R_9 son tal y como se defieron para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

- cuando Z representa un grupo -CN, se transforma este grupo en R_5.

10. Compuesto de fórmula:



(IIbis)

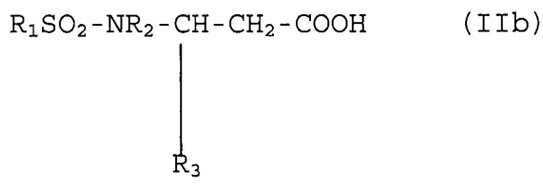
En la cual:

X representa hidrógeno o un grupo N-protector;

R_3 representa un radical heterocíclico elegido entre: (2,2-difluoro)benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-isopropilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-3-metil-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros.

11. Compuestos de fórmula:



en la cual:

- R_1 representa un fenilvinilo; un heterociclo elegido entre 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tien[3,2-c]piridin-2-ilo; y nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; siendo dichos heterociclos no sustituidos o sustituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa el hidrógeno o un (C_1-C_4)alquilo y R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no sustituido o sustituido en posición -2 por 2 átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo; 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo; benzotiofen-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; 1-benzofuran-6-ilo; 1-benzofuran-4-ilo; 1-benzofuran-3-metil-5-ilo;

2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo; 1,3.tiazol-2-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;

- o bien R_2 representa un fenilo no sustituido o sustituido

una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un benzo[1,3]dioxol-5-ilo; un piridilo; un indanilo; y R_3 representa hidrógeno;

- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; trifluorometilo; (C_1-C_4)alcoxi; 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilenodioxy, difluorometilenodioxi;

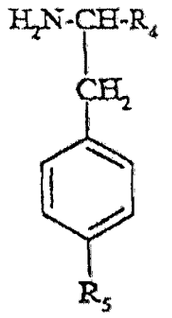
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; fenilo; trifluorometilo; (C_1-C_4)alcoxi; benciloxi; trifluorometoxi;

- con la condición de que cuando R_1 represente un 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, R_3 sea diferente de furilo;

- con la condición de que cuando R_1 represente un 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, R_3 sea diferente de furilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en la forma de enantiómeros puros.

12. Compuesto de fórmula:



(III')

en la cual:

- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo $CSNR_8R_9$; un grupo COR_{13}; un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_{10}, un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo y benzo[1,3]dioxol-5-ilo, siendo dichos radicales no sustituidos o sustituidos por un metilo;

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ o $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;

- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo; ω-(C_1-C_4)dialquilamino(C_2-C_4)alquilo;

- o bien R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo; 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo,

ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo;

- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; hidroxi; (C_1-C_6)alcoxi; además, R_{10} puede representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$, siendo idénticos en este caso dichos grupos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo (C_1-C_6)alcoxi; (C_1-C_6)alquenilo; (C_3-C_7)cicloalquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno(C_2-C_4); ω-halogenoalquileno(C_2-C_4);

o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilspiropiperidinilo(C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0] hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-

C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno;

- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo ;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o de enantiómeros puros.

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales y/o solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.
14. Medicamento **caracterizado** porque está constituido por un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
15. Utilización de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8 o de una de sus sales y/o hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar cualquier patología bradikinina-dependiente.
16. Utilización de acuerdo con la reivindicación 15, para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías de la inflamación, las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional

(43) **Fecha de Publicación**
Octubre 3 de 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) **Número de Publicación Internacional**
WO 02/076964 A1

(51) **Clasificación Internacional de Patentes[7]:** **C07D 295/18,** 211/34, C07C 237/30, 311/19, C07D 317/60, 319/18, 213/40, 215/36, 205/04, 317/66, 405/12, 271/12, 333/62, 307/52, 307/54, 277/80, 233/54, 213/76, 409/12, 333/24, 317/46, 407/12, 413/12, 495/04, 307/81, 307/79, 413/14, A61K 31/40, 31/4184, 31/435, A61P 29/00

(21) **Número de Solicitud Internacional:** PCT/FR02/01059

(22) **Fecha de Registro Internacional:** Marzo 27 de 2002 (27.03..2002)

(25) **Idioma de registro:** Frances

(26) **Idioma de Publicación:** Frances

(30) **Información de Prioridad:**

01/04315	Marzo 28 de 2001 (28.03.2001)	FR

(71) **Solicitante:** (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): **SANOFI-SYNTHELABO** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR)

(72) **Inventores; e**
(75) **Inventores/Solicitantes** (para Estados Unidos de América solamente): **FERRARI, Bernard** [FR/FR]; 251, Chemin des Perayrols, F-34270 Les Matelles (FR). **GOUGAT, Jean** [FR/FR]; 8, lotissement Le Rio, F-34790 Grabels (FR). **MUNEAUX, Yvette** [FR/FR]; 266, Chemin des Perayrols, F-34270 Les Matelles (FR). **PERREAUT, Pierre** [FR/FR]; 110, allée des Peupliers, F-34980 Saint Clément de Rivière (FR). **SARRAN, Lionel** [FR/FR]; 7, Impasse du Roitelet, F-34130 Mauguio (FR).

(74) **Agente: 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, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

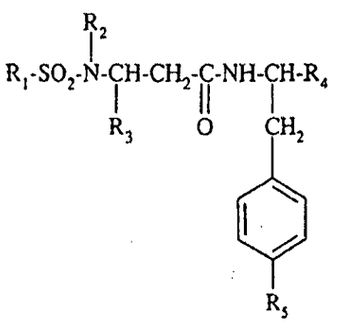
(84) **Estados Designados (regionales):** Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional
- con reivindicaciones modificadas

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-(ARILSULFONIL) BETA-AMINOÁCIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOMETIL SUSTITUIDO, EL MÉTODO DE PREPARACION DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"



(I)

(57) **Resumen:** La invención se refiere a compuestos de fórmula (I). Estos compuestos presentan una afinidad con los receptores de la bradikinina con una selectividad para los receptores B_1; pueden ser utilizados para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o a la prevención de las patologías de la inflamación y de las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

Sanofi
C-1190
193

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
3 octobre 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/076964 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] :
C07D 295/18, 211/34, C07C 237/30, 311/19, C07D 317/60, 319/18, 213/40, 215/36, 205/04, 317/66, 405/12, 271/12, 333/62, 307/52, 307/54, 277/80, 233/54, 213/76, 409/12, 333/24, 317/46, 407/12, 413/12, 495/04, 307/81, 307/79, 413/14, A61K 31/40, 31/4184, 31/435, A61P 29/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/01059

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2002 (27.03.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/04315 28 mars 2001 (28.03.2001) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-SYNTHELABO** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **FERRARI, Bernard** [FR/FR]; 251, Chemin des Perayrols, F-34270 Les Matelles (FR). **GOUGAT, Jean** [FR/FR]; 8, lotissement Le Rio, F-34790 Grabels (FR). **MUNEAUX, Yvette** [FR/FR]; 266, chemin des Perayrols, F-34270 Les Matelles (FR). **PERREAUT, Pierre** [FR/FR]; 110, allée des Peupliers, F-34980 Saint Clément de Rivière (FR). **SARRAN, Lionel** [FR/FR]; 7, Impasse du Roitelet, F-34130 Mauguio (FR).

(74) Mandataire : **THOURET-LEMAITRE, Elisabeth**; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(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, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

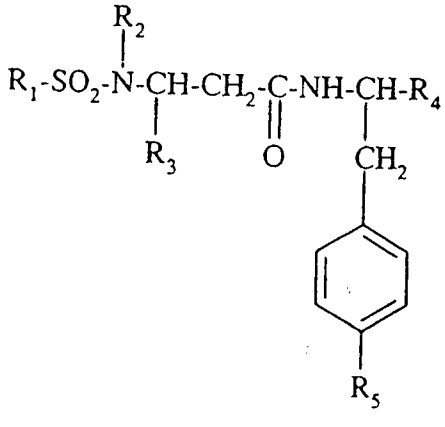
(84) États désignés *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avec revendications modifiées*

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF N-(ARYLSULFONYL)BETA-AMINOACIDS COMPRISING A SUBSTITUTED AMINOMETHYL GROUP, THE PREPARATION METHOD THEREOF AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES DE N-(ARYLSULFONYL)BETA-AMINOACIDES COMPORTANT UN GROUPE AMINOMETHYLE SUBSTITUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula (I). Said compounds have an affinity for bradykinin receptors with a selectivity for B_1 receptors and they can be used to prepare medicaments that are intended to treat or prevent persistent or chronic inflammatory diseases and inflammation pathologies.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule: (I). Ces composés présentent une affinité pour les récepteurs de la bradykinine avec une sélectivité pour les récepteurs B_1 : ils peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention des pathologies de l'inflammation et des maladies inflammatoires persistantes ou chroniques.

WO 02/076964 A1

13

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 1199/AMS/PCT/REX	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/FR02/01059	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/03/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28/03/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D295/18		
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO et al		

1. Este reporte 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 5 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 3 páginas.

3. Este reporte 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 09/10//2002	Fecha de terminación de este reporte 18.02.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: Oficina de Patentes Europea NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340-2040 Tx:31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016	Funcionario autorizado Seitner, I Teléfono No. +31 70 340 2389

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.PCT/FR02/01059

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-172 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-8, 9 (parcialmente) como se presentaron originalmente
9 (parcialmente), presentada con carta de 09/10/2002
10-16

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al **nucleótido y/o secuencia amino ácida** revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:

☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, páginas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-16
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-16
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-16
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
Ver hoja separada

Relativo al punto V

Declaración motivada según el artículo 35(2) en cuanto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sostienen la presente declaración.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 97 25315 A (SANOFI SA; FERRARI BERNARD (FR); GOUGAT JEAN (FR); MUNEAUX CLAUDE) 17 de julio de 1997 (1997-07-17) mencionado en la solicitud

D2: EP-A-0 614 911 (SANOFI ELF) 14 de septiembre de 1994 (1994-09-14)

Novedad:

El documento D1, el cual se considera como siendo el estado de la técnica más cercana, describe (ver ejemplo 1; página 23, línea 11 – página 24, línea 13) derivados de N-(arilsulfonil)aminoácidos con una afinidad para los receptores de la bradiquinina y, como tales, útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. El documento D1 difiere del objeto de la reivindicación 1-9 y 13-16 en que el ciclo fenilo está sustituido por un grupo $-C(=NR_6)NR_7R_8$ mientras que en la presente solicitud éste está sustituido por $-CH_2NR_{11}R_{12}$ o $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$ (que sustituye R_5).

Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1-9 y 13-16, en relación con los compuestos según la fórmula (I), el procedimiento para su preparación así como su utilización farmacéutica, es **nuevo** (artículo 33(2) PCT).

Los compuestos de fórmula (IIbis) de la reivindicación 10, de fórmula (IIter) de la reivindicación 11 y de fórmula (III') de la reivindicación 12 representan productos intermedios del procedimiento de la reivindicación 9 que no están descritos en el estado de la técnica y que por consiguiente también son **nuevos** (artículo 33(2) PCT).

Actividad inventiva:

Por consiguiente, el problema que pretende solucionar la presente invención se puede considerar como siendo de suministrar otros derivados de N-(arilsulfonil)aminoácidos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Se considera que la solución de este problema, propuesta en la reivindicación de la presente solicitud, implica una actividad inventiva (artículo 33(3) PCT), lo anterior por las siguientes razones:

Tal y como se menciona en el punto anterior, D1 difiere del objeto de la presente solicitud en que el ciclo fenilo está sustituido por un grupo $-C(=NR_6)NR_7R_8$.
El documento D2 describe compuestos con grupo sulfamoilo para el tratamiento de la inflamación (ver reivindicación 1 y página 5, línea 47) en los cuales el ciclo fenilo también está sustituido por un grupo amidino.
Dado que el arte anterior sugiere que el grupo amidino es un elemento esencial para la actividad biológica de los compuestos descritos en D1 y D2, la introducción de un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ no representa una solución evidente al problema planteado por la presente solicitud.

Por consiguiente, se considera que el objeto de las presentes reivindicaciones 1-16 implica una actividad inventiva (artículo 33(3) PCT).

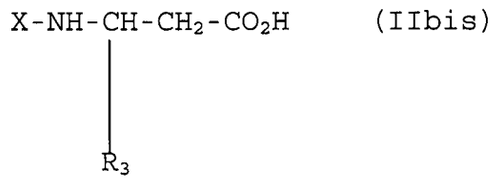
Aplicación industrial:

Los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Por consiguiente, el objeto de la presente invención cumple con el requisito del artículo 33(4) PCT relativo a la posibilidad de aplicación industrial.

en la cual R_8 y R_9 son tal y como se definieron para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

- cuando Z representa un grupo -CN, se transforma este grupo en R_5.

10. Compuesto de fórmula:



(IIbis)

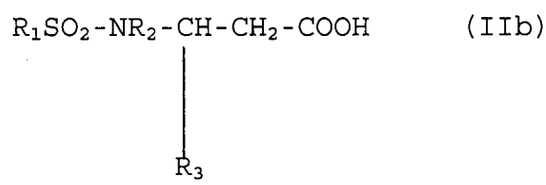
En la cual:

X representa hidrógeno o un grupo N-protector;

R_3 representa un radical heterocíclico elegido entre: (2,2-difluoro)benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-isopropilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-3-metil-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros.

11. Compuestos de fórmula:



(IIb)

en la cual:

- R_1 representa un fenilvinilo; un heterociclo elegido entre 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo,

2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tien[3,2-c]piridin-2-ilo; y nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; siendo dichos heterociclos no sustituidos o sustituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa el hidrógeno o un (C_1-C_4)alquilo y R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no sustituido o sustituido en posición -2 por 2 átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo; 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo; benzotiofen-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; 1-benzofuran-6-ilo; 1-benzofuran-4-ilo; 1-benzofuran-3-metil-5-ilo;
2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo; 1,3.tiazol-2-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;

- o bien R_2 representa un fenilo no sustituido o sustituido
una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un benzo[1,3]dioxol-5-ilo; un piridilo; un indanilo; y R_3 representa hidrógeno;

- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; trifluorometilo; (C_1-C_4)alcoxi; 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilenodioxy,

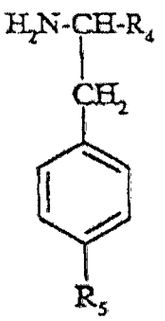
difluorometilenodioxi;

- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; fenilo; trifluorometilo; (C_1-C_4)alcoxi; benciloxi; trifluorometoxi;

- con la condición de que cuando R_1 represente un 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, R_3 sea diferente de furilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en la forma de enantiómeros puros.

12. Compuesto de fórmula:



(III')

en la cual:

- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo $CSNR_8R_9$; un grupo COR_{13}; un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_{10}, un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo y benzo[1,3]dioxol-5-ilo, siendo dichos radicales no sustituidos o sustituidos por un metilo;

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ o $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;

- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente

hidrógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo; ω-(C_1-C_4)dialquilamino(C_2-C_4)alquilo;

- o bien R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo; 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo;

- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; hidroxi; (C_1-C_6)alcoxi; además, R_{10} puede representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$, siendo idénticos en este caso dichos grupos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo (C_1-C_6)alcoxi; (C_1-C_6)alquenilo; (C_3-C_7)cicloalquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo; ω-hidroxi(C_2-C_4)alquileno; ω-metoxi(C_2-C_4)alquileno; ω-trifluorometil(C_2-C_4)alquileno; ω-halógeno(C_2-C_4)alquileno;

- o bien R_{11} y R_{12} juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterociclo,

mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, (C_4-C_6)cicloalquilespiropiperidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no sustituido o sustituido una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_4)alquilo, hidroxi, (C_1-C_4)alcoxi, trifluorometilo, difluorometileno;

- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o de enantiómeros puros;

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales y/o solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

14. Medicamento que se caracteriza en que está constituido por un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8 o de uno de sus sales y/o

hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar cualquier patología bradiquinina dependiente.

16. Utilización según la reivindicación 15 para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías de la inflamación, las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

HOJA MODIFICADA

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Sanofi-Synthelabo C-1199/AMS/205

-Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGEE DE L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

Thouret-Lemaitre, E.
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

20 FEV. 2003
20 JAN. 2003

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition *(jour/mois/année)*	18.02.2003
Référence du dossier du déposant ou du mandataire: 1199/AMS/PCT/REX (Passer à AMS)	**NOTIFICATION IMPORTANTE**

Demande internationale No.	Date du dépot international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR02/01059	27/03/2002	28/03/2001

Déposant: SANOFI-SYNTHELABO et al

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.

2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.

3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. **RAPPEL**

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Losrqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Afin de décider si l'invention est brevetable ou non, l'office élu peut appliquer des critères additionnels ou différents de ceux sur lesquels se fond le rapport d'examen préliminaire international (voir articles 27.5, 33.5). Ces critères additionnels peuvent inclure par exemple des exceptions à la brevetabilité, et les exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications, et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'adminstration chargée de l'examen préliminaire international	Fonctionnaire autorisé
Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Smith, K Tél.+31 70 340-3479

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 1199/AMS/PCT/REX	**POUR SUITE A DONNER** voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR02/01059	Date du dépot international *(jour/mois/année)* 27/03/2002	Date de priorité *(jour/mois/année)* 28/03/2001
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D295/18		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administaration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 5 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 3 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	Date d'achèvement du présent rapport
09/10/2002	18.02.2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé Seitner, I N° de téléphone +31 70 340 2389

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR02/01059

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:

1-172	version initiale

Revendications, N°:

1-8,9 (partie)	version initiale	
9 (partie), 10-16	reçue(s) avec télécopie du	09/10/2002

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 internationale (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 internationale 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	1-16
	Non :	Revendications	
Activité inventive	Oui :	Revendications	1-16
	Non :	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-16
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications
voir feuille séparée

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

Demande internationale n° PCT/FR02/01059

Concernant le point 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

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: WO 97 25315 A (SANOFI SA ;FERRARI BERNARD (FR); GOUGAT JEAN (FR); MUNEAUX CLAUDE) 17 juillet 1997 (1997-07-17) cité dans la demande

D2: EP-A-0 614 911 (SANOFI ELF) 14 septembre 1994 (1994-09-14)

Nouveauté:

Le document D1, qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche, décrit (cf. exemple 1; page 23, ligne 11 - page 24, ligne 13) des dérivés de N-(arylsulfonyl)aminoacides ayant une affinité pour les récepteurs de la bradykinine et en tant que tels utiles pour le traitement de maladies inflammatoires. Le document D1 diffère de l'objet de la revendication 1-9 et 13-16 en ce que le cycle phényle est substitués par un groupe $-C(=NR_6)NR_7R_8$ alors que dans la présente demande celui-ci est substitué par $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ou $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$ (substituant R_5).

L'objet des revendications 1-9 et 13-16, concernant les composés selon la formule (I), le procédé pour leur préparation ainsi que leur utilisation pharmaceutique, est donc **nouveau** (article 33(2) PCT).

Les composés de formule (IIbis) de la revendication 10, de formule (IIter) de la revendication 11 et de formule (III') de la revendication 12 représentent des produits intermédiaires du procédé de la revendication 9 qui ne sont pas décrit dans l'état de la technique et qui sont par conséquent également **nouveaux** (article 33(2) PCT).

Activité inventive:

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant de fournir d'autres dérivés de N-(arylsulfonyl)aminoacides pour le traitement de maladies inflammatoires.

La solution de ce problème proposée dans la revendication de la présente demande est considérée comme impliquant une activité inventive (article 33(3) PCT), et ce pour les raisons suivantes:

Comme mentionné ci-dessus, D1 diffère de l'objet de la présente demande en ce que le cycle phényle est substitués par un groupe $-C(=NR_6)NR_7R_8$.
Le document D2 décrit des composés à groupe sulfamoyle pour le traitement de l'inflammation (cf. revendication 1 et page 5, ligne 47) dans lesquelles le cycle phényle est également substitué par un groupe amidino.
Etant donné que l'art antérieur suggère que le groupe amidino est un élément essentiel pour l'activité biologique des composés décrit dans D1 et D2, l'introduction d'un groupe $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ne représente pas une solution évidente au problème posé par la présente demande.

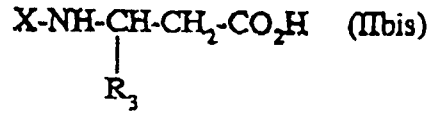
L'objet des présentes revendications 1-16 est donc considéré comme impliquant une activité inventive (article 33(3) PCT).

Application industrielle:
Les composés de formule (I) de la revendication 1 sont utiles pour le traitement de maladies inflammatoires. Par conséquent l'objet de la présente invention satisfait à la condition requises par l'article 33(4) PCT concernant la possibilité d'application industrielle.

dans laquelle R_8 et R_9 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1;

- lorsque Z représente un groupe -CN, on transforme ce groupe en R_5.

10. Composé de formule :



(IIbis)

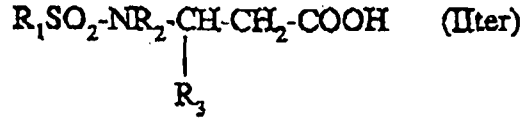
dans laquelle :

- X représente l'hydrogène ou un groupe N-protecteur ;

R_3 représente un radical hétérocyclique choisi parmi : (2,2-difluoro)benzo[1,3] dioxol-5-yl, 3-isopropylphényle, 3-trifluorométhoxyphényle, 2,1,3-benzoxa diazol-5-yle, benzothiophèn-5-yle, 1-benzofuran-6-yle, 1-benzofuran-4-yle, 1-benzofuran-3-méthyl-5-yle, 2,3-dihydrobenzofuran-4-yle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme racémiques ou sous forme d'énantiomères purs.

11. Composé de formule :



(IIter)

dans laquelle :

- R_1 représente un phénylvinyle ; un hétérocycle choisi parmi 1-benzofuran-2-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, 1,3-benzothiazol-2-yle, 1-benzothiophèn-2-yle, 1*H*-pyrazol-4-yle, thièn-2-yle, 5-isoxazolthièn-2-yle, benzothièn-2-yle, thiéno[3,2-c]pyridin-2-yle ; naphto[2,3-d][1,3]dioxol-6-yle ; lesdits hétérocycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R_6 identiques ou différents ;

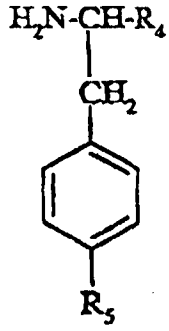
- R_2 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4)alkyle et R_3 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_7, identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle non substitué ou substitué en -2 par deux atomes de fluor; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yle ; 2,1,3-benzoxadiazol-5-yle ; benzothiophèn-5-yle ; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yle ; 1-benzofuran-2-yle ; 1-benzofuran-5-yle ; 1-benzofuran-6-yle ; 1-benzofuran-4-yle ; 1-benzofuran-3-méthyl-5-yle ; 2,3-dihydrobenzofuran-4-yle ; 1,3-thiazol-2-yle ; furyle ; thièn-2-yle ; thièn-3-yle ;

- ou bien R_2 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_6, identiques ou différents ; un benzo[1,3]dioxol-5-yle ; un pyridyle ; un indanyle ; et R_3 représente l'hydrogène ;

- R_6 représente un atome d'halogène ; un groupe (C_1-C_4)alkyle ; trifluorométhyle ; (C_1-C_4) alcoxy ; 2-fluoroéthoxy ; trifluorométhoxy, méthylènedioxy, difluorométhylènedioxy ;
- R_7 représente un atome d'halogène ; un groupe (C_1-C_4)alkyle ; phényle ; trifluorométhyle ; (C_1-C_4)alcoxy ; benzyloxy ; trifluorométhoxy ;
- à la condition que lorsque R_1 représente un 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, R_3 soit différent de furyle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme racémiques ou sous forme d'énantiomères purs.

12. Composé de formule :



(III')

dans laquelle :

- R_4 représente un groupe -$CONR_8R_9$; un groupe $CSNR_8R_9$; un groupe COR_{13} ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R_{10} ; un radical hétérocyclique choisi parmi pyridyle, imidazolyle, furyle, benzimidazolyle, benzothiazol-2-yle, benzo[1,3]dioxol-5-yle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un méthyle ;
- R_5 représente un groupe -$CH_2NR_{11}R_{12}$ ou -$CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_8 et R_9 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C_1-C_4)alkyle ; (C_3-C_7)cycloalkyle ; (C_3-C_7)cylcoalkyle(C_1-C_4)alkyle ; ω-(C_1-C_4)dialkylamino(C_2-C_4)alkyle ;
- ou bien R_8 et R_9 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipérazin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-méthylpipéridin-1-yle, 2-méthylpipéridin-1-yle, 4,4-diméthylpipéridin-1-yle, 4,4-difluoropipéridin-1-yle, 4-trifluorométhylpipéridin-1-yle, 4-méthoxypipéridin-1-yle, 3,4-dihydropipéridin-1-yle, azépin-1-yle, cyclohexylspiro-4-pipéridin-1-yle ;
- R_{10} représente un atome d'halogène ; un groupe (C_1-C_4)alkyle ; hydroxy ; (C_1-C_6)alcoxy ; R_{10} peut de plus représenter un groupe -$CH_2NR_{11}R_{12}$ lorsque R_5 représente un groupe-$CH_2NR_{11}R_{12}$, lesdits groupes étant alors identiques ;
- R_{11} et R_{12} représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C_1-C_6)alkyle ; (C_2-C_4)alcènyle ; (C_3-C_7)cycloalkyle ; (C_3-C_7)cycloalkyle(C_1-

C_4)alkyle ; ω-hydroxy(C_2-C_4)alkylène ; ω-méthoxy(C_2-C_4)alkylène ; ω-trifluorométhyl(C_2-C_4)alkylène ; ω-halogéno(C_2-C_4)alkylène ;

- ou bien R_{11} et R_{12} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, mono ou bicyclique, choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yle, 2,3,4,5-tétrahydropyridinium, decahydroquinolyle, decahydroisoquinolyle, tétrahydroisoquinolyle, octahydro-1*H*-isoindolyle, (C_4-C_6)cycloalkylspiropipéridinyle, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyle, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle, hydroxy, (C_1-C_4)alcoxy, trifluorométhyle, difluorométhylène ;

- R_{13} représente un groupe phényle, thiazol-2-yle ou pyridyle ;

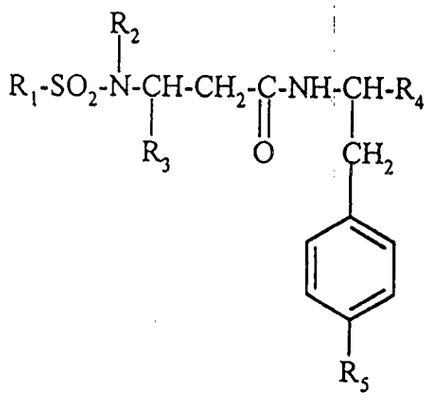
ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme de racémiques ou d'énantiomères purs.

13. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé selon l'une des revendications 1 à 8 ou un de ses sels et/ou solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.
14. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
15. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 8 ou de l'un de ses sels et/ou hydrates et/ou solvats pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie bradykinine dépendante.
16. Utilisation selon la revendication 15 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies de l'inflammation, les maladies inflammatoires persistantes ou chroniques.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO COMO RESULTADO DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



(I)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, isoquinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; dichos radicales heterocíclicos están no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, 1,3-tiazol-2-ilo, furilo, tienilo, dicho radical heterocíclico está no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno o por un grupo alquilo(C_1-C_4);
- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridilo, indanilo, y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo -$CONR_8R_9$; un grupo -$CSNR_8R_9$; un grupo -COR_{13} ; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por uno o varios grupos metilo o átomos de halógeno;

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ó $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); fenilo; trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo (C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepin-1-ilo, piperidinilo no substituido o substituido por uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4) o alcoxi(C_1-C_4) o trifluorometilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo, piperazinilo no substituido o substituido por uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4);
- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede

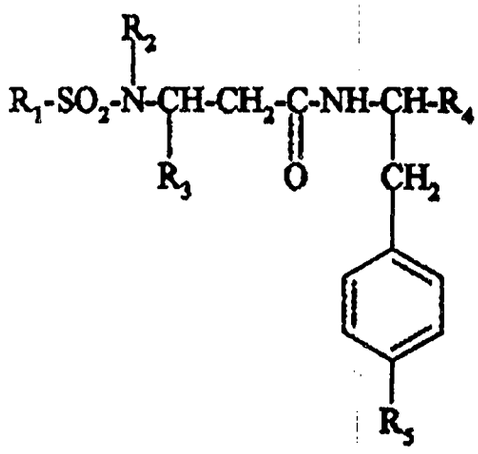
además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo-$CH_2NR_{11}R_{12}$, entonces, dichos grupos son idénticos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno (C_2-C_4); ω-halogenoalquileno(C_2-C_4),
- o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo (C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;

- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

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



(Ibis)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-

c]piridin-2-ilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; dichos radicales heterocíclicos son no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no substituido o substituido en -2 por dos átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;
- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo; piridilo; indanilo; y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, bencimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por un metilo;
- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$;

- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo;
- R_{10} representa un átomo halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5

representa un grupo-$CH_2NR_{11}R_{12}$, dichos grupos son por lo tanto idénticos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno(C_2-C_4); ω-halógenoalquileno(C_2-C_4);
- o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo(C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_1

representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofen-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo.

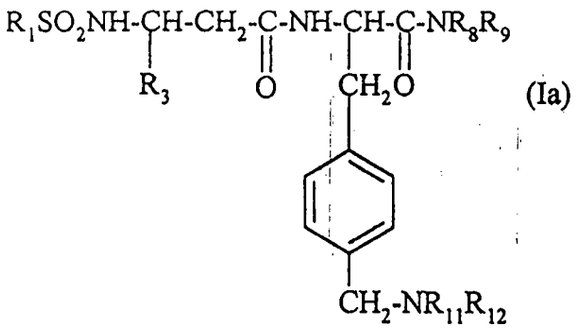
4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_2 representa hidrógeno y preferentemente R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno.

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_4 representa un grupo -$CONR_8R_9$ y preferentemente -NR_8R_9 representa un radical dialquilamino(C_1-C_4), muy particularmente un radical N-metilisopropilo; pirrolidinilo o piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_5 representa un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$ en el cual -$NR_{11}R_{12}$ representa un radical etilisobutilamino, etilisopropilamino, etil*ter*tbutilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un

radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 de fórmula:



(Ia)

en la cual:

- R_1 representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofén-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo;
- R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno;
- R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical dialquilamino(C_1-C_4), pirrolidinilo ou piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno;
- R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical

etilisobutilamino, etilisopropilamino, etil*ter*tbutilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 elegido entre:

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(4-((ciclopentil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((*terc*-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil) metil) fenil)-2-((3-(((5-metoxi-3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) N-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) bencil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenil-N-(1-piperidinilcarbonil) propanamida;

- (R,R) 2-((3-(4-clorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N,N-dietilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(3-fluorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzofuran-2-il)sulfonil) amino)propanoil)amino)-3-(4-

((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

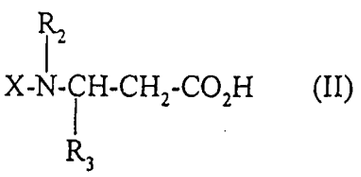
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(3-((*terc*-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 3-(4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilmetil)fenil)-2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxinaftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

así como sus sales y/o solvatos y/o hidratos.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), de sus sales y/o solvatos o hidratos, **caracterizado** porque:

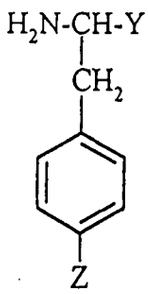
se hace reaccionar un ácido o un derivado funcional de ese ácido de fórmula:



(II)

en la cual R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, X representa ó bien hidrógeno, ó bien un grupo R_1-SO_2- en el cual R_1 es tal como se ha definido para un compuesto

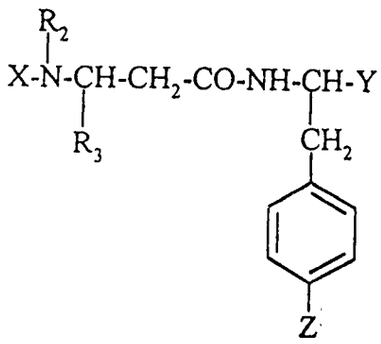
de fórmula (I) en la reivindicación 1, ó bien un grupo N-protector, con un compuesto de fórmula:



(III)

en la cual Y representa ó bien R_4 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un alcoxicarbonilo(C_1-C_4) , y Z representa ó bien R_5 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un grupo -CN, a condición que cuando Y representa R_4 que representa un fenilo substituido por un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, Z represente R_5 que representa un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, R_{11} y R_{12} sean tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I); y,

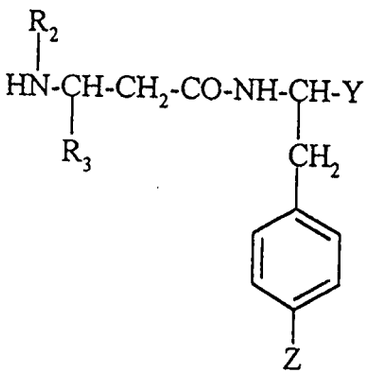
- cuando X = R_1SO_2-, Y = R_4 y Z = R_5, se obtiene el compuesto de fórmula (I) esperado;
- o cuando X ≠ R_1SO_2 y/o Y ≠ R_4 y/o Z ≠ R_5, es decir cuando al menos uno de los grupos X, Y, Z representa respectivamente X = H o grupo N-protector, Y = alcoxicarbonilo(C_1-C_4), Z = -CN, se somete el compuesto así obtenido de fórmula:



(IV)

a una o varias de las etapas siguientes:

- cuando X representa un grupo N-protector, se elimina ese grupo y se hace reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula:



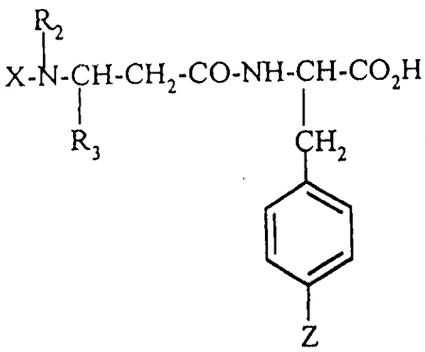
(V)

con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:

$$R_1SO_2\text{-Hal} \qquad \text{(VI)}$$

en la cual Hal representa un halógeno;

- cuando Y representa un alcoxicarbonilo(C_1-C_4), se hidroliza y se hace reaccionar el ácido así obtenido o un derivado funcional de este ácido de fórmula:



(VII)

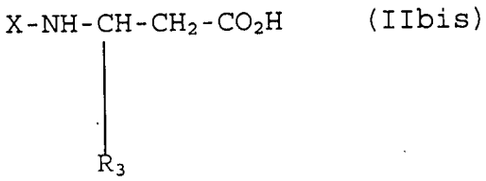
con un compuesto de fórmula:

HNR_8R_9 (VIII) ;

en la cual R_8 y R_9 son tal y como se defieron para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

- cuando Z representa un grupo -CN, se transforma este grupo en R_5.

10. Compuesto de fórmula:



(IIbis)

En la cual:

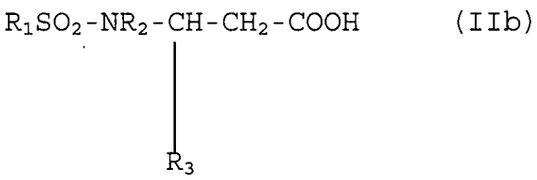
X representa hidrógeno o un grupo N-protector;

R_3 representa un radical heterocíclico elegido entre: (2,2-difluoro)benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 3-isopropilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-3-metil-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo;

HOJA MODIFICADA

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros.

11. Compuestos de fórmula:



(IIb)

en la cual:

- R_1 representa un fenilvinilo; un heterociclo elegido entre 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tien[3,2-c]piridin-2-ilo; y nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; siendo dichos heterociclos no sustituidos o sustituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa el hidrógeno o un (C_1-C_4)alquilo y R_3 representa un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no sustituido o sustituido en posición -2 por 2 átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo; 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo; benzotiofen-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; 1-benzofuran-6-ilo; 1-benzofuran-4-ilo; 1-benzofuran-3-metil-5-ilo;

2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo; 1,3.tiazol-2-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;

- o bien R_2 representa un fenilo no sustituido o sustituido

una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un benzo[1,3]dioxol-5-ilo; un piridilo; un indanilo; y R_3 representa hidrógeno;

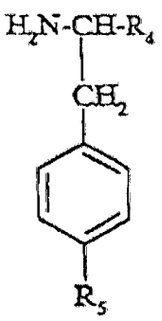
- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; trifluorometilo; (C_1-C_4)alcoxi; 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilenodioxy, difluorometilenodioxi;

- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; fenilo; trifluorometilo; (C_1-C_4)alcoxi; benciloxi; trifluorometoxi;

- con la condición de que cuando R_1 represente un 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, R_3 sea diferente de furilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en la forma de enantiómeros puros.

12. Compuesto de fórmula:



(III)

en la cual:

HOJA MODIFICADA

- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo $CSNR_8R_9$; un grupo COR_{13}; un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces por R_{10}, un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo y benzo[1,3]dioxol-5-ilo, siendo dichos radicales no sustituidos o sustituidos por un metilo;

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ o $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;

- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo; ω-(C_1-C_4)dialquilamino(C_2-C_4)alquilo;

- o bien R_8 y R_9 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo; 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo;

- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo (C_1-C_4)alquilo; hidroxi; (C_1-C_6)alcoxi; además, R_{10} puede representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$, siendo idénticos en este caso dichos grupos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente

hidrógeno; un grupo (C_1-C_6)alcoxi; (C_1-C_6)alquenilo; (C_3-C_7)cicloalquilo; (C_3-C_7)cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo; ω-hidroxi(C_2-C_4)alquileno; ω-metoxi(C_2-C_4)alquileno; ω-trifluorometil(C_2-C_4)alquileno; ω-halógeno(C_2-C_4)alquileno;

- o bien R_{11} y R_{12} juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterociclo, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo,

morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, (C_4-C_6)cicloalquilespiropiperidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no sustituido o sustituido una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo (C_1-C_4)alquilo, hidroxi, (C_1-C_4)alcoxi, trifluorometilo, difluorometileno;

- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o de enantiómeros puros;

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8 o una de sus sales y/o solvatos y/o hidratos

farmacéuticamente aceptables.

14. Medicamento que se caracteriza en que está constituido por un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 8 o de uno de sus sales y/o hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar cualquier patología bradiquinina dependiente.

16. Utilización según la reivindicación 15 para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías de la inflamación, las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

HOJA MODIFICADA

TEXTO DE LA INVENCION PARA TENER EN CUENTA EN FASE NACIONAL

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

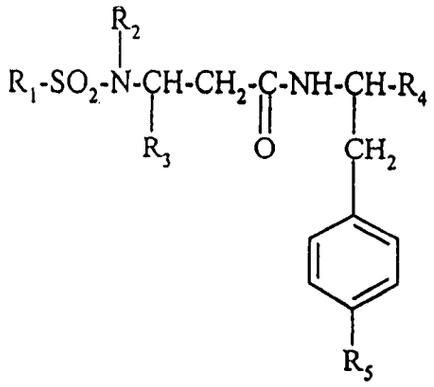
En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE N-(ARILSULFONIL) BETA-AMINOÁCIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOMETIL SUSTITUIDO, EL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula:



(I)

Esos compuestos presentan una afinidad con los receptores de la bradikinina con una selectividad para los receptores B_1; pueden ser utilizados para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o a la prevención de las patologías de la inflamación y de las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

DERIVADOS DE N-(ARILSULFONIL) BETA-AMINOÁCIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO AMINOMETIL SUSTITUIDO, EL MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

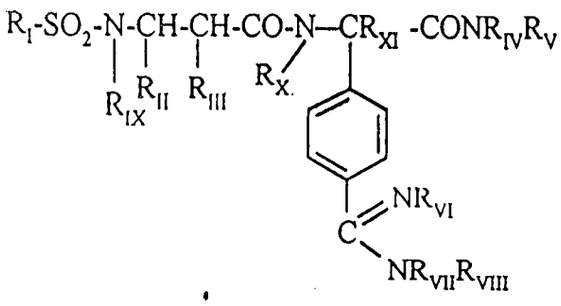
La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de N-(arilsulfonil)beta-aminoácidos que comprenden un grupo aminometilo substituido, su preparación, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Esos compuestos presentan una afinidad con los receptores de la bradiquinina (BK). La bradiquinina es un nonapéptido que pertenece como el decapéptido kalidina a la clase de las quininas y que muestra una actividad fisiológica en el ámbito cardiovascular y como mediador en la inflamación y el dolor. Se distinguen varios receptores de la bradiquinina: los receptores B_1 y B_2 (D. Regoli et al., Pharmacol. Rev., 1980, 32, 1-46). Más precisamente, los receptores B_2 son los receptores de la bradiquinina y de la kalidina: son predominantes y se los encuentra normalmente en la mayoría de los tejidos; los receptores B_1 son los receptores específicos de la [des-Arg^9] bradiquinina y de la [des-Arg^{10}] kalidina: estos son inducidos durante los procesos inflamatorios.

Los receptores de la bradiquinina han sido clonados para diferentes especies, en especial para la especie humana: receptor B_1: J.G. Menke y al., J. Biol. Chem., 1994, 269 (34), 21583-21586; receptor B_2: J.F. Hess, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 184, 260-268.

La solicitud de patente WO 97-25315 describe compuestos de fórmula:

240



(A)

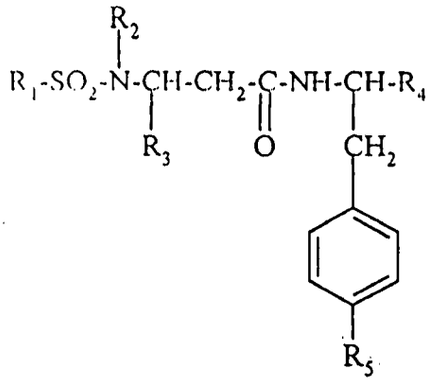
en la cual:

- R_I, R_{II}, R_{III}, R_{IV}, R_V, R_{VI}, R_{VII}, R_{VIII}, R_{IX}, R_X y R_{XI} tienen diferentes valores. Esos compuestos presentan afinidad con los receptores de la bradiquinina.

Ahora se han descubierto nuevos compuestos que presentan afinidad con los receptores de la bradiquinina con una selectividad para los receptores B_1 de la bradiquinina, que son antagonistas de los receptores B_1 de la bradiquinina y que presentan ventajas en lo que hace a su absorción.

Esos compuestos pueden ser utilizados para la preparación de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de cualquier patología donde estén implicados la bradiquinina y los receptores B_1, en especial las patologías de la inflamación y las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

Por lo tanto, de acuerdo con uno de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto compuestos de fórmula:



(I)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, isoquinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; dichos radicales heterocíclicos están no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;
- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o

diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, 1,3-tiazol-2-ilo, furilo, tienilo, dicho radical heterocíclico está no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno o por un grupo alquilo(C_1-C_4);

- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridilo, indanilo, y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo $-CSNR_8R_9$; un grupo $-COR_{13}$; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por uno o varios grupos metilo o átomos de halógeno;
- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ó $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-

fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;

- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); fenilo; trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo (C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepin-1-ilo, piperidinilo no substituido o substituido por uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4) o alcoxi(C_1-C_4) o trifluorometilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo, piperazinilo no substituido o substituido por uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4);
- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo-$CH_2NR_{11}R_{12}$, entonces, dichos grupos son idénticos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno (C_2-C_4); ω-halogenoalquileno(C_2-C_4),
- - o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo (C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;
- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo;

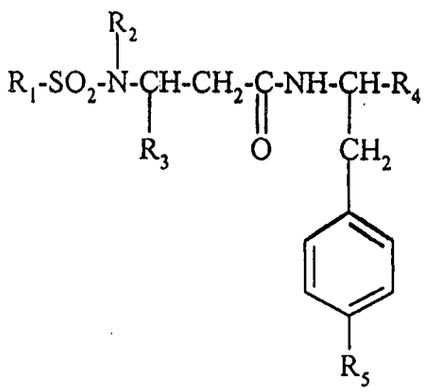
así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

Se entiende por halógeno, un átomo de fluor, de cloro, de bromo o de yodo.

Se entiende por alquilo, alquileno o respectivamente alcoxi, un radical alquilo, un radical alquileno o respectivamente un radical alcoxi lineal o ramificado.

Los compuestos de fórmula (I) comprenden al menos un átomo de carbono asimétrico y los enantiómeros o diastereoisómeros puros, así como la mezcla de los mismos en cualquier proporción, son objetos de la invención.

Preferentemente, la presente invención tiene por objeto compuestos de fórmula:



(I)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, 1-benzofuran-

4-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotioten-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; dichos radicales heterocíclicos son no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no substituido o substituido en -2 por dos átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;
- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo; piridilo; indanilo; y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo -CONR$_8$R$_9$; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo,

imidazolilo, furilo, bencimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por un metilo;

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$;
- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo;

- R_{10} representa un átomo halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$, dichos grupos son por lo tanto idénticos;
- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno(C_2-C_4); ω-halógenoalquileno(C_2-C_4);
- o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo(C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

Por otra parte, se prefieren algunos valores de los substituyentes. Por lo tanto, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual al menos uno de los substituyentes tiene un valor que se especifica a continuación:

a - R_1 representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofen-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo; R_2, R_3, R_4 y R_5 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I);

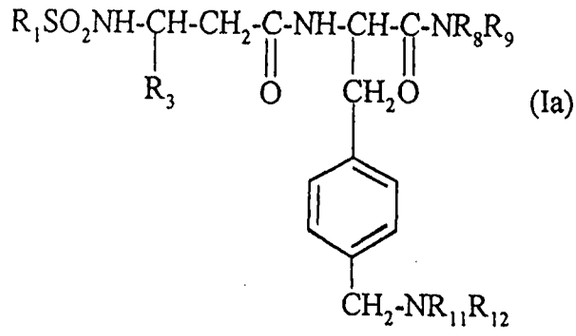
b - R_2 representa hidrógeno y preferentemente R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno; R_1, R_4 y R_5 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I);

c - R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$ y preferentemente $-NR_8R_9$ representa un radical dialquilamino(C_1-C_4), muy particularmente un radical N-metilisopropilo; pirrolidinilo o piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno; R_1, R_2, R_3 y R_5 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I);

250

d - R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ en el cual - $NR_{11}R_{12}$ representa un radical etilisobutilamino, etilisopropilamino, etil*ter*tbutilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno; R_1, R_2, R_3 y R_4 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I).

Por lo tanto, de forma preferida, la presente invención tiene por objeto compuestos de fórmula:



(Ia)

en la cual:

- R_1 representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofen-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo;
- R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno;

- R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical dialquilamino(C_1-C_4), pirrolidinilo ou piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno;
- R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical etilisobutilamino, etilisopropilamino, etil*tert*butilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

Se prefieren particularmente, los compuestos de fórmula (Ia) que tienen la configuración (R,R).

En forma muy particular, la presente invención tiene por objeto un compuesto entre:

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(4-

((ciclopentil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)propanoil)amino)-3-(4-((*terc*-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)-2-((3-(((5-metoxi-3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) N-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) bencil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenil-N-(1-piperidinilcarbonil) propanamida;

- (R,R) 2-((3-(4-clorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N,N-dietilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(3-fluorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzofuran-2-il)sulfonil)amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

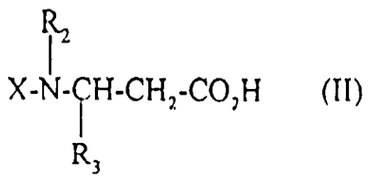
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(3-((*terc*-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 3-(4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilmetil)fenil)-2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxinaftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

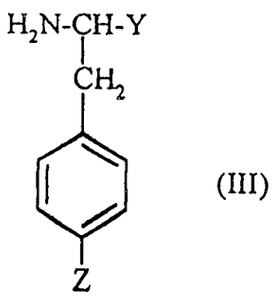
De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), de sus sales y/o de sus solvatos o hidratos, caracterizado porque:

se hace reaccionar un ácido o un derivado funcional de ese ácido de fórmula:



(II)

en la cual R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I), X representa ó bien hidrógeno, ó bien un grupo R_1-SO_2- en el cual R_1 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un grupo N-protector, con un compuesto de fórmula:

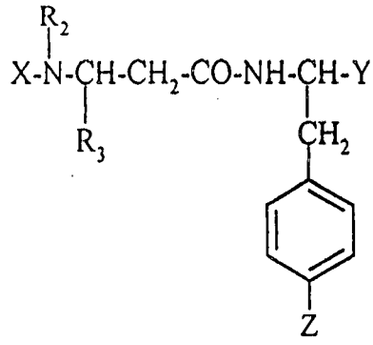


(III)

en la cual Y representa ó bien R_4 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un alcoxicarbonilo(C_1-C_4) , y Z representa ó bien R_5 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un grupo -CN, a condición que cuando Y representa R_4 que representa un fenilo substituido por un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, Z represente R_5 que representa un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, R_{11} y R_{12} sean tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I); y,

250

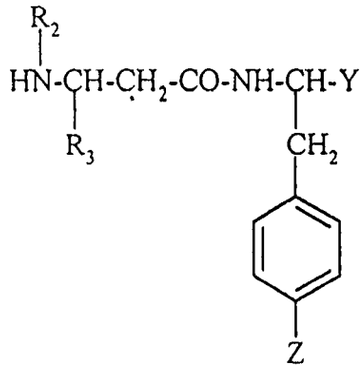
- cuando X = R_1SO_2-, Y = R_4 y Z = R_5, se obtiene el compuesto de fórmula (I) esperado;
- o cuando X ≠ R_1SO_2 y/o Y ≠ R_4 y/o Z ≠ R_5, es decir cuando al menos uno de los grupos X, Y, Z representa respectivamente X = H o grupo N-protector, Y = alcoxicarbonilo(C_1-C_4), Z = -CN, se somete el compuesto así obtenido de fórmula:



(IV)

a una o varias de las etapas siguientes:

- cuando X representa un grupo N-protector, se elimina ese grupo y se hace reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula:



(V)

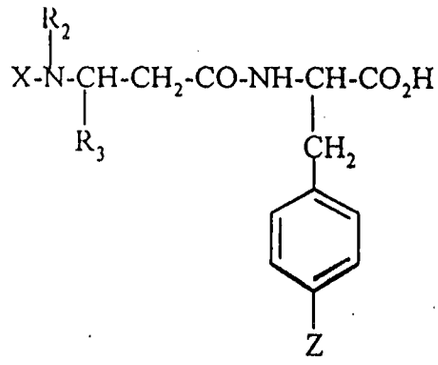
con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:

256

$$R_1SO_2\text{-Hal} \qquad \text{(VI)}$$

en la cual Hal representa un halógeno;

- cuando Y representa un alcoxicarbonilo(C_1-C_4), se hidroliza y se hace reaccionar el ácido así obtenido o un derivado funcional de este ácido de fórmula:



(VII)

con un compuesto de fórmula:

$$HNR_8R_9 \qquad \text{(VIII)} \ ;$$

en la cual R_8 y R_9 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I);

- cuando Z representa un grupo -CN, se transforma ese grupo en R_5.

Eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con ácidos minerales u orgánicos.

Durante cualquiera de las estapas del procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) o de sus compuestos intermediarios de fórmula (II), (III), (IV), (V) o (VII) puede ser necesario y/o aconsejable proteger los

grupos funcionales reactivos o sensibles, tales como los grupos amina, hidroxilo o carboxilo, presentes en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esta protección puede efectuarse utilizando grupos protectores convencionales, tales como los descriptos en Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973 y en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wutts, Ed. John Wiley y Sons, 1991. La eliminación de los grupos protectores puede efectuarse en una etapa ulterior oportuna, utilizando métodos conocidos por el hombre de oficio y que no afecten el resto de la molécula en cuestión.

Los grupos N-protectores eventualmente utilizados son los grupos N-protectores clásicos bien conocidos por el hombre de oficio tales como por ejemplo el grupo *terc*-butoxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo, bencilo, tritilo o benziloxicarbonilo.

Los compuestos de fórmula (I) o los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse en forma de mezcla de isómeros o en forma ópticamente pura. Para obtener compuestos ópticamente puros, se puede ó bien efectuar la separación de los isómeros por métodos conocidos en química orgánica, ó bien utilizar como producto de partida compuestos de fórmula (II) y (III) ópticamente puros y

proceder luego, dado el caso, por métodos de síntesis no racemizantes conocidos de por sí.

En la etapa a) del procedimiento, los compuestos de fórmula (I) o los compuestos de fórmula (IV) se preparan utilizando los métodos clásicos de la química de péptidos, por ejemplo los descriptos en The Péptidos Ed. E. Gross y J. Meienhofer, Academic Press, 1979, 1, 65-104. Existen métodos conocidos que permiten efectuar acoplamientos peptídicos sin racemización de los átomos de carbono de cada aminoácido constitutivo; por otra parte, se considera que las β-alaninas β-substituidas para las cuales el carbono quiral no es adyacente al grupo carboxilo no sufren racemización (Ann. Rev. Biochem., 1986, 55, 855-878). Por otra parte, la solicitud de patente EP 236 163 describe procedimientos que permiten conservar la quiralidad de cada aminoácido.

De esta forma, en la etapa a) del procedimiento conforme a la invención, como derivado funcional del ácido (II) se puede utilizar un derivado funcional que reacciona con las aminas tal como un anhídrido, un anhídrido mixto, un cloruro de ácido o un éster activado como el éster de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, el éster de p-nitrofenilo o el éster de benzotriazol-1-ilo.

Cuando se utiliza el éster de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo del ácido (II), la reacción con la amina (III) se

efectúa en un solvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o N-N-diisopropiletilamina, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Cuando se utiliza un cloruro de ácido, la reacción se efectúa en un solvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina, la N-metilmorfolina o N,N-diisopropiletilamina, a una temperatura comprendida entre -60°C y la temperatura ambiente.

Cuando se utiliza un anhídrido mixto del ácido (II), se genera este *in situ* por reacción de un cloroformiato de alquilo(C_1-C_4) con el ácido de fórmula (II) en un solvente tal como diclorometano, en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura comprendida entre -70°C y 50°C, y se lo hace reaccionar con la amina de fórmula (III), en un solvente tal como diclorometano, en presencia de una base tal como trietilamina y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Cuando se utiliza el mismo ácido de fórmula (II), se opera en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en química peptídica tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida o bien hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio o benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-

diisopropiletilamina o N-etilmorfolina, en un solvente tal como diclorometano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, o una mezcla de esos solventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Se obtiene así ó bien directamente un compuesto de fórmula (I), ó bien un compuesto de fórmula (IV) en la cual al menos uno de los grupos X, Y y Z representa respectivamente: X = grupo N-protector, Y = alcoxicarbonilo(C_1-C_4), Z = -CN y que se transforma en una o varias reacciones, por métodos clásicos bien conocidos por el hombre de oficio, en un compuesto de fórmula (I). Se entiende que cuando se requieren varias reacciones para transformar un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (I), el orden de esas reacciones se efectúa de forma tal de no afectar los otros substituyentes de la molécula en cuestión.

Cuando en el compuesto de fórmula (IV), X representa un grupo N-protector, se elimina ese grupo de acuerdo con los métodos conocidos por el hombre de oficio. Por ejemplo, cuando X representa un grupo *terc*-butoxicarbonilo, se elimina por accción de un ácido tal como el ácido clorhídrico o el ácido trifluoroacético por ejemplo en un solvente tal como metanol, éter etílico, dioxano, tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente. Luego, la

amina de fórmula (V) así obtenida se somete a reacción con un halogenuro de sulfonilo de fórmula (VI) (preferentemente un cloruro), en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio o hidróxido de potasio por ejemplo) o de una base orgánica (trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina por ejemplo), en un solvente tal como dioxano, diclorometano o acetonitrilo, en presencia o no de un activador tal como dimetilaminopiridina (DMAP); la reacción puede también efectuarse en piridina en presencia o no de DMAP. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Se obtiene ó bien un compuesto de fórmula (I), ó bien un compuesto de fórmula (IV) en la cual X = R_1SO_2-.

Cuando en el compuesto de fórmula (IV), Y representa un alcoxicarbonilo(C_1-C_4), se hidroliza en medio ácido o básico de acuerdo con métodos conocidos por el hombre de oficio. Luego el ácido de fórmula (VII) así obtenido se somete a reacción con un compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con las condiciones precedentemente descriptas para la preparación de un compuesto de fórmula (II). Se obtiene ó bien un compuesto de fórmula (I), ó bien un compuesto de fórmula (IV) en la cual R_4 = -$CONR_8R_9$.

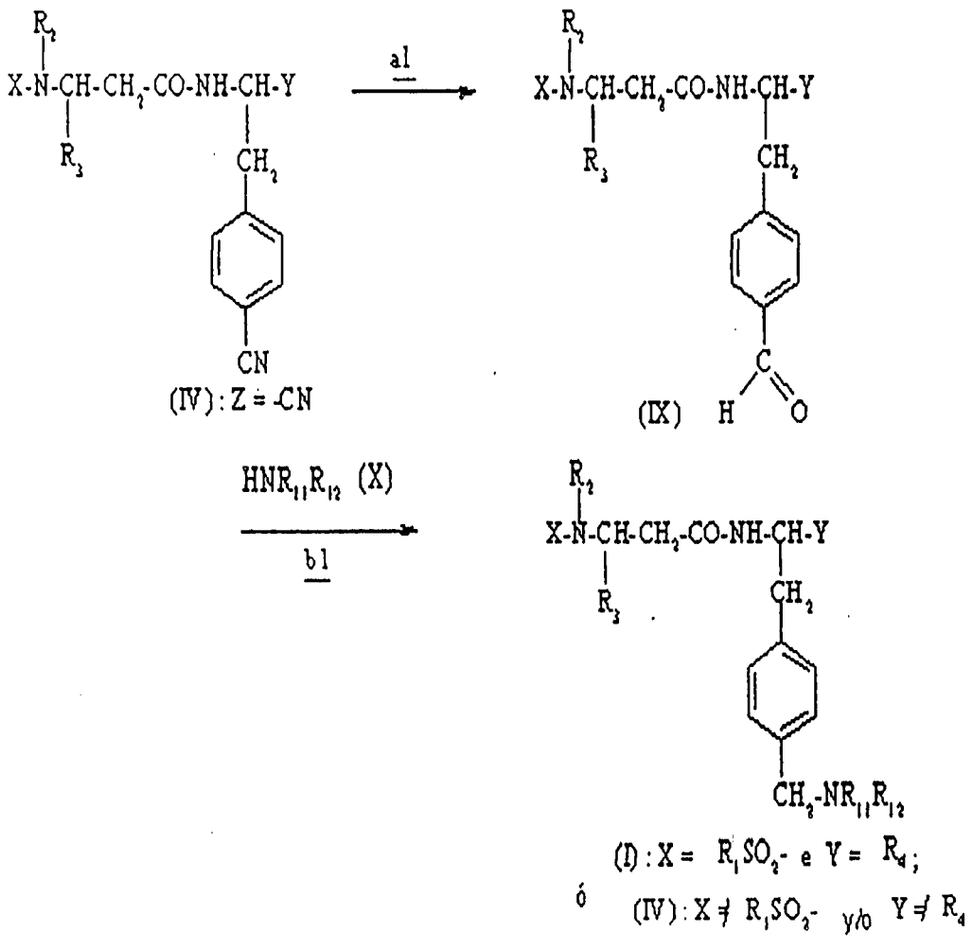
Cuando en el compuesto de fórmula (IV), Z representa un grupo ciano, la transformación de ese grupo en un grupo R_5

se efectúa de acuerdo con los métodos clásicos bien conocidos por el hombre de oficio.

Por ejemplo, por reducción du grupo -CN se obtiene ó bien un compuesto de fórmula (I), ó bien un compuesto de fórmula (IV), en las cuales R_5 = $-CH_2NH_2$. Esta reducción puede efectuarse por medio de hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como níquel de Raney®, en un solvente tal como metanol, tolueno, dioxano o una mezcla de esos solventes mezclados con amoníaco a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 50°C.

Se puede transformar el grupo -CN en un grupo R_5 = $-CH_2\dot{N}R_{11}R_{12}$ de acuerdo con el siguiente Esquema.

ESQUEMA 1



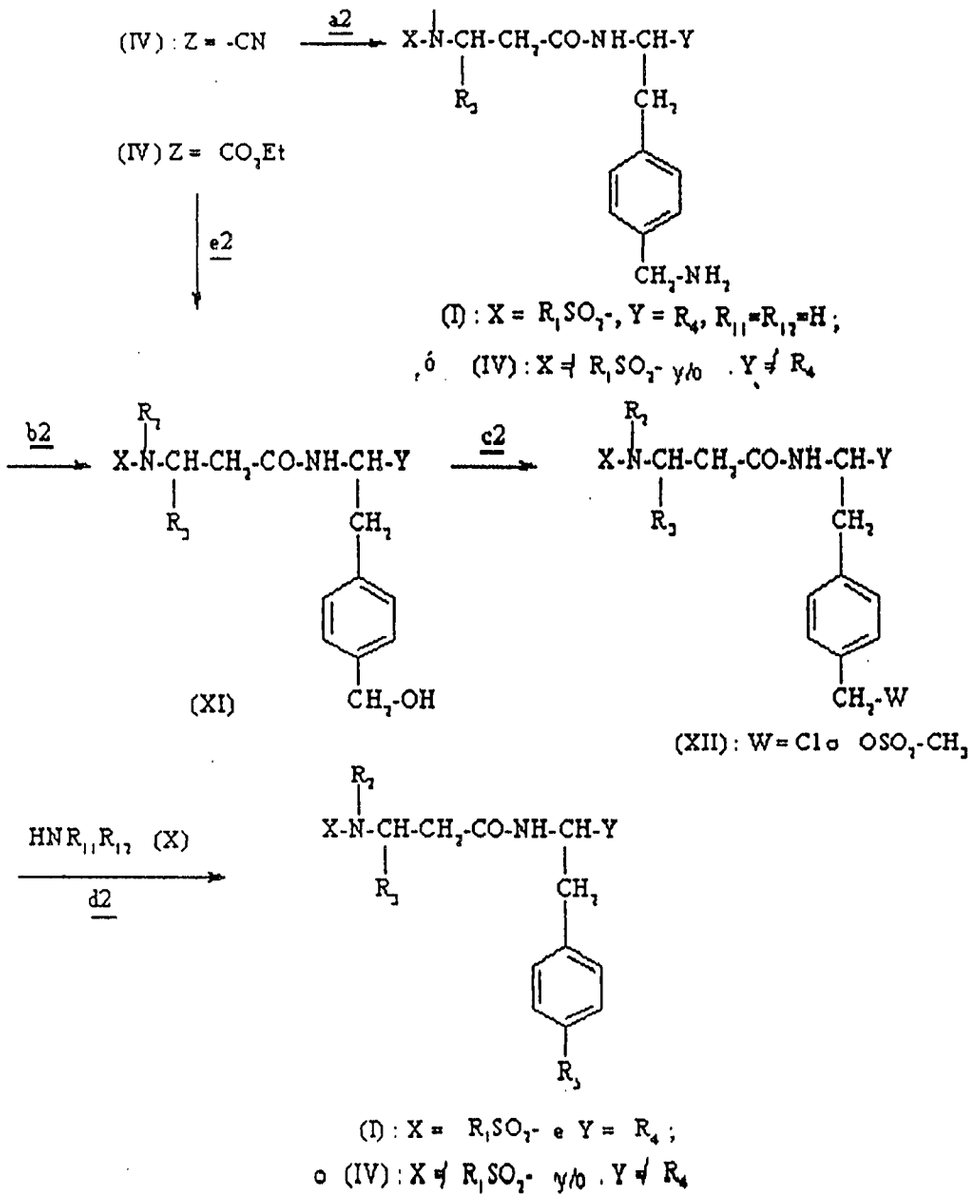
En la etapa a1 del Esquema 1, la reducción del derivado nitrilo de fórmula (IV) en un aldehído de fórmula (IX) se efectúa de acuerdo con métodos conocidos por el hombre de oficio tal como por ejemplo el descripto en Synth. Commun., 1990, 20(3), 459-467. También se puede utilizar el método descripto en Farmaco, Ed. Sci., 1988, 43(7/8), 597-612, a

condición de que en el compuesto de fórmula (IV), X sea diferente de un grupo N-protector lábil en medio ácido.

Luego en la etapa b1, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (X) con el aldehído de fórmula (IX) en presencia o no de un ácido tal como ácido acético, en un solvente tal como metanol, diclorometano o 1,2-dicloroetano, para formar *in situ* una imina intermediaria que se reduce químicamente utilizando por ejemplo cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio.

También se puede transformar el grupo -CN en un grupo R_5 de acuerdo con el siguiente Esquema 2.

ESQUEMA 2


(IV) : Z = -CN
a2
X-N-CH-CH2-CO-NH-CH-Y
R3
CH2
CH2-NH2
(IV) Z = CO2Et
e2
(I) : X = R1SO2-, Y = R4, R11=R12=H ;
ó (IV) : X ≠ R1SO2- y/o . Y ≠ R4
b2
c2
(XI)
CH2-OH
CH2-W
(XII) : W = Cl o OSO2-CH3
HNR11R12 (X)
d2
(I) : X = R1SO2- e Y = R4 ;
o (IV) : X ≠ R1SO2- y/o . Y ≠ R4

En la etapa a2 del Esquema 2, se efectúe la reducción del grupo ciano de acuerdo con los métodos previamente descriptos.

Luego, en la etapa b2, se transforma la amina así obtenida en un alcohol de fórmula (XI) de acuerdo con métodos conocidos por el hombre de oficio, por ejemplo por acción de nitrito de sodio en medio acuoso, en un solvente tal como dioxano y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 110°C.

En la etapa c2, se trta el alcohol de fórmula (XI) por medio de cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como trietilamina, en un solvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente. Se obtiene así un compuesto de fórmula (XII) en la cual W = Cl ou $O-SO_2CH_3$ de acuerdo con las condiciones operatorias utilizadas.

En la etapa d2, cuando se utiliza un compuesto de fórmula (XII) en la cual W = Cl, se efectúa la reacción con el compuesto de fórmula (X) en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un solvente tal como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tolueno o propan-2-ol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C. Cuando se utiliza un compuesto de fórmula (XII) en la cual W = $O-SO_2CH_3$, se efectúa la reacción con un compuesto de fórmula (X) en

presencia o no de una base tal como trietilamina, en un solvente tal como etanol, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, o diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C.

En la etapa e2, se efectúa una reducción de éster por medio de un agente reductor tal como $NaBH_4$ o $LiAlH_4$ por ejemplo.

Un compuesto conforme a la invención de fórmula (I) en la cual R_5 representa un grupo $-CH_2-N(O)-R_{11}\ R_{12}$ se obtiene a partir del compuesto de fórmula (I) análogo en la cual R_5 representa un grupo $-CH_2-NR_{11}R_{12}$, y dado que los otros constituyentes son idénticos, la reacción se efectúa por acción de un agente oxidante tal como ácido metacloroperbenzoico.

Se obtienen finalmente los compuestos de fórmula (I) conformes a la invención.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se aíslan en forma de base libre o de sal, de acuerdo con técnicas clásicas.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se obtienen en forma de base libre, la salificación se efectúa por tratamiento con el ácido elegido, en un solvente orgánico. Por tratamiento de la base libre, disuelta por ejemplo en un éter tal como éter dietílico o en un alcohol tal como propan-2-ol o metanol o en acetona o en diclorometano, o en

acetato de etilo, o en acetonitrilo con una solución del ácido elegido en uno de los solventes antedichos, se obtiene la sal correspondiente que se aísla de acuerdo con técnicas clásicas.

De esta forma, se prepara por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, dihidrogenofosfato, metanosulfonato, oxalato, maleato, succinato, fumarato, naftalen-2-sulfonato, bencenosulfonato, para-toluenosulfonato.

Al final de la reacción, los compuestos de fórmula (I) pueden ser aislados en forma de una de sus sales, por ejemplo clorhidrato; en ese caso, de ser necesario, la base libre puede preparse por neutralización de dicha sal con una base mineral u orgánica, tal como hidróxido de sodio o trietilamina o con un carbonato o bicarbonato alcalino, tal como carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio.

Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos o se preparan de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, se prepara el cloruro de 2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento descripto en J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 511-512. Se prepara el cloruro de quinoleín-2-sulfonilo y el cloruro de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento descripto en WO 97/25315. Se prepara el cloruro de 6-metoxinaftalen-2-sulfonilo de acuerdo con J.

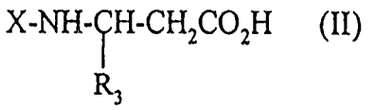
Org. Chem., 1992, 57, 2631-2641. Se prepara el cloruro de 3-metilbenzotienil-2-sulfonilo de acuerdo con J. Het. Chem., 1988, 25, 639-641.

Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos o se preparan de acuerdo con métodos conocidos.

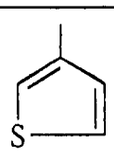
Los compuestos de fórmula (X) son conocidos o se preparan de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula (II) en la cual R_2 representa hidrógeno o un alquilo(C_1-C_4) en forma racémica o en forma de enantiómeros puros son conocidos (cuadro 1) o se preparan de acuerdo con métodos conocidos tales como los descriptos en WO 97/25315.

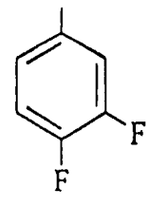
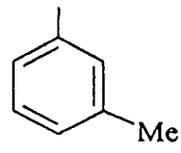
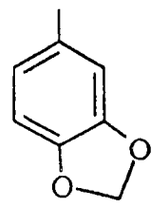
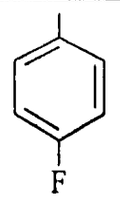
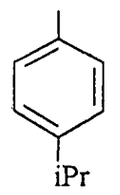
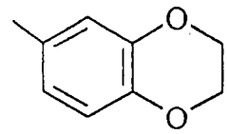
CUADRO I

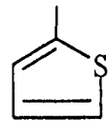
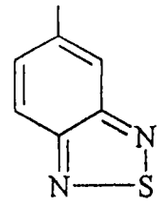
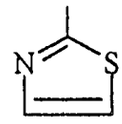
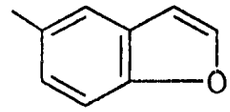
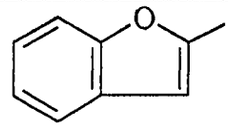
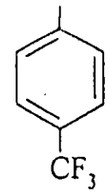


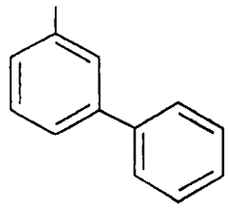
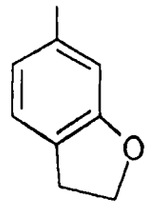
$$X\text{-}NH\text{-}\underset{\displaystyle R_3}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH_2CO_2H \quad (II)$$

X	R_3	Referencias
H		Eur. J. Med. Chem. Chim. Therap., 1992, 27 (9), 961-965

270

X	R_3	Referencias
Boc		J. Med. Chem., 1997, 40 (26), 4308-4318
H		Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 6, 1079-1083
H		Biorg. Med. Chem. 1994, 2 (9), 881
H		Eur. J. Med. Chem. Chim. Therap., 1992, 27 (9), 961-965
		Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 6, 1079-1083
H		Tetrahedron Lett., 1991, 32 (44), 6327-6328

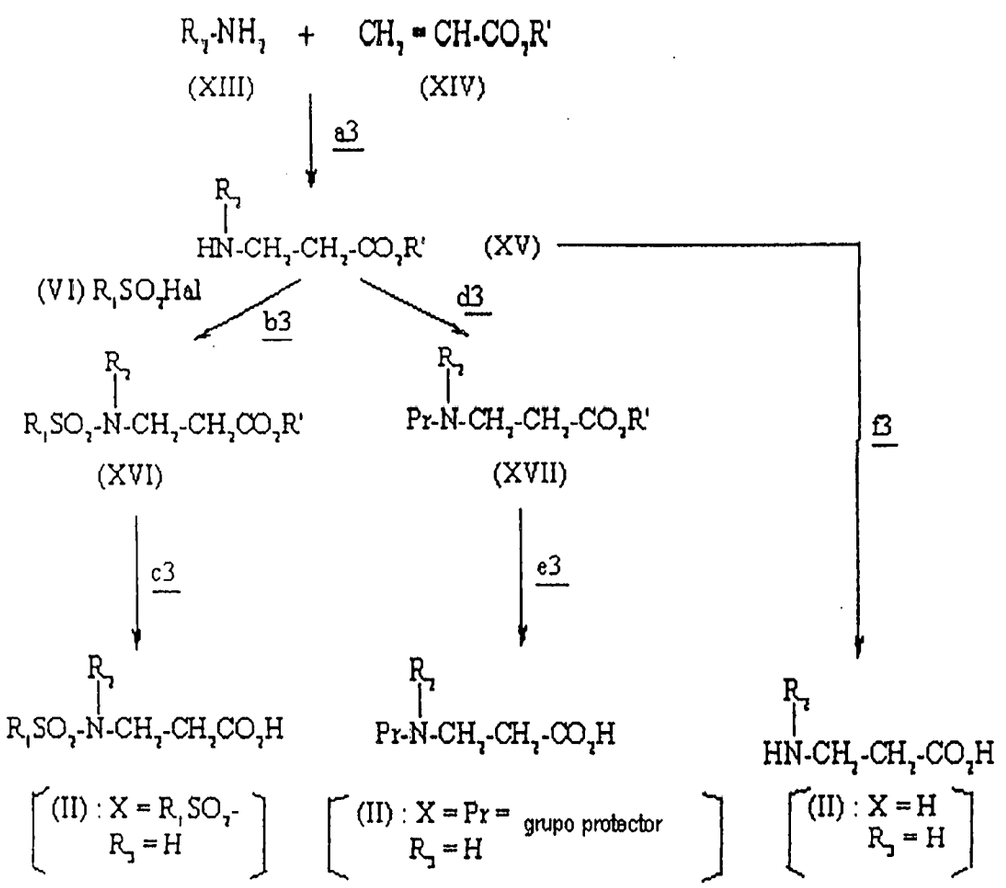
X	R_3	Referencias
H		Zh. Obshch. Khim., 1958, 28, 213-215
H		Chem. Heterocicl. Compd., (Engl. Transl.) 1969, 5, 453-456
H		J. American. Chem. Soc., 1957, 79, 4524-4527
H		Tetrahedron Lett., 2000, 41 (31), 5803-5806
H		WO 97/08145
H		WO 98/40055

X	R_3	Referencias
H		WO 97/08145
		Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5803-5806

Los compuestos de fórmula (II) en la cual R_3 representa hidrógeno pueden prepararse por medio de métodos conocidos. Se puede, por ejemplo, utilizar el procedimiento descripto en el siguiente Esquema 3 en el cual R' representa un alquilo(C_1-C_4) y Pr representa un grupo N-protector, por ejemplo un grupo *terc*-butoxicarbonilo o fluorenilmetoxicarbonilo.

273

ESQUEMA 3



En la etapa a3 del Esquema 3, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un éster del ácido acrílico de fórmula (XIV) para obtener un compuesto de fórmula (XV). La reacción se efectúa en presencia de un ácido tal como

ácido acético y a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccionante.

En la etapa b3, se hace reaccionar el compuesto (XV) con un halogenuro de sulfonilo de fórmula (VI), en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o 4-dimetilaminopiridina, en un solvente tal como dioxano o piridina, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 60°C.

En la etapa c3, se hidroliza el éster de fórmula (XVI) así obtenido, de acuerdo con los métodos conocidos por el hombre de oficio y se obtiene el compuesto de fórmula (II) esperado en la cual X = R_1SO_2-.

Alternativamente, en la etapa d3, se protege el amino-éster de fórmula (XV) de acuerdo con métodos conocidos por el hombre de oficio, por ejemplo por medio de un grupo *terc*-butoxicarbonilo o fluorenilmetoxicarbonilo.

En la etapa e3, se hidroliza el éster de fórmula (XVII) así obtenido de acuerdo con métodos conocidos, y se obtiene el compuesto de fórmula (II) en la cual X representa un grupo protector.

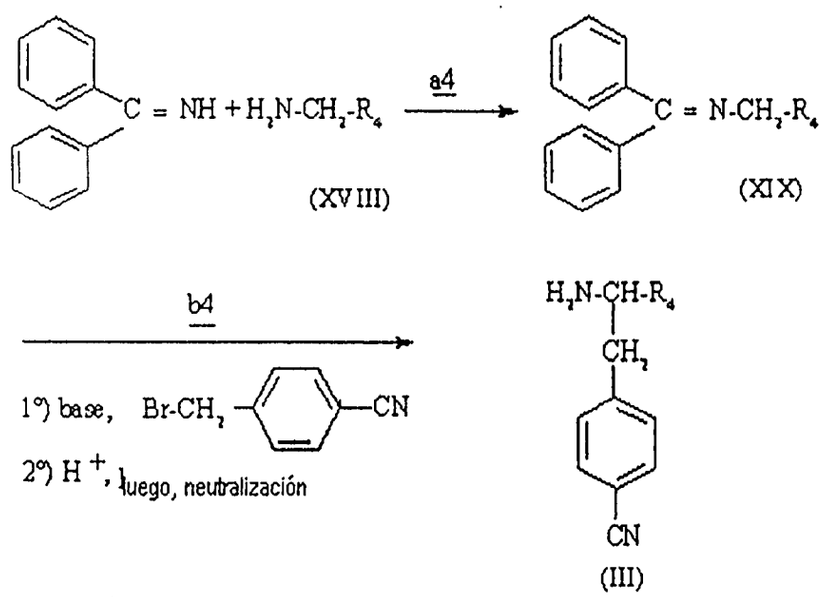
Alternativamente, de acuerdo con la etapa f3, se hidroliza el éster de fórmula (XV) en medio ácido o básico para obtener un compuesto de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (III) en la cual Y representa un alcoxicarbonilo(C_1-C_4) o un grupo R_4 = $CONR_8R_9$ y Z = -CN

son conocidos o se preparan de acuerdo con métodos conocidos tales como los descriptos en WO 97/25315, EP 0 614 911 o EP 0 236 164.

Los otros compuestos de fórmula (III) en la cual Y representa R_4 y Z = -CN se preparan de acuerdo con el siguiente Esquema 4.

ESQUEMA 4



En la etapa a4 del Esquema 4, se hace reaccionar la benzofenona imina con una amina de fórmula (XVIII) para obtener un compuesto de fórmula (XIX). La reacción se efectúa en un solvente tal como diclorometano, cloroformo o acetato de etilo, a una temperatura comprendida entre la

temperatura ambiente y 50°C y en presencia o no de una base tal como trietilamina.

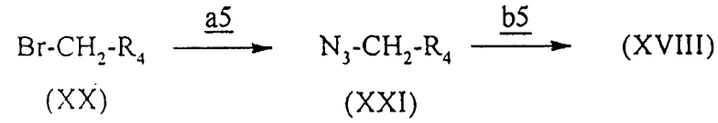
En la etapa b4, el compuesto de fórmula (XIX) se trata por medio de una base fuerte tal como butil litio, *terc*-butilato de potasio o diisopropilamiduro de litio para dar un carbanión que se somete a reacción con 4-(bromometil)benzonitrilo.

La reacción se efectúa en un solvente tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente. Por tratamiento en medio ácido, se elimina el grupo N-protector benzhidrilideno y se obtiene un compuesto esperado de fórmula (III).

También se puede preparar compuestos de fórmula (XIX) de acuerdo con los métodos descriptos en Bull. Soc. Chim. Fr., 1973, 2985, 2987, 2988, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104 (3), 730 ó Tetrahedron Lett., 1996, 1137.

Los compuestos de fórmula (XVIII) son conocidos o se preparan de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, se pueden preparar compuestos de fórmula (XVIII) de acuerdo con el siguiente Esquema 5.

ESQUEMA 5



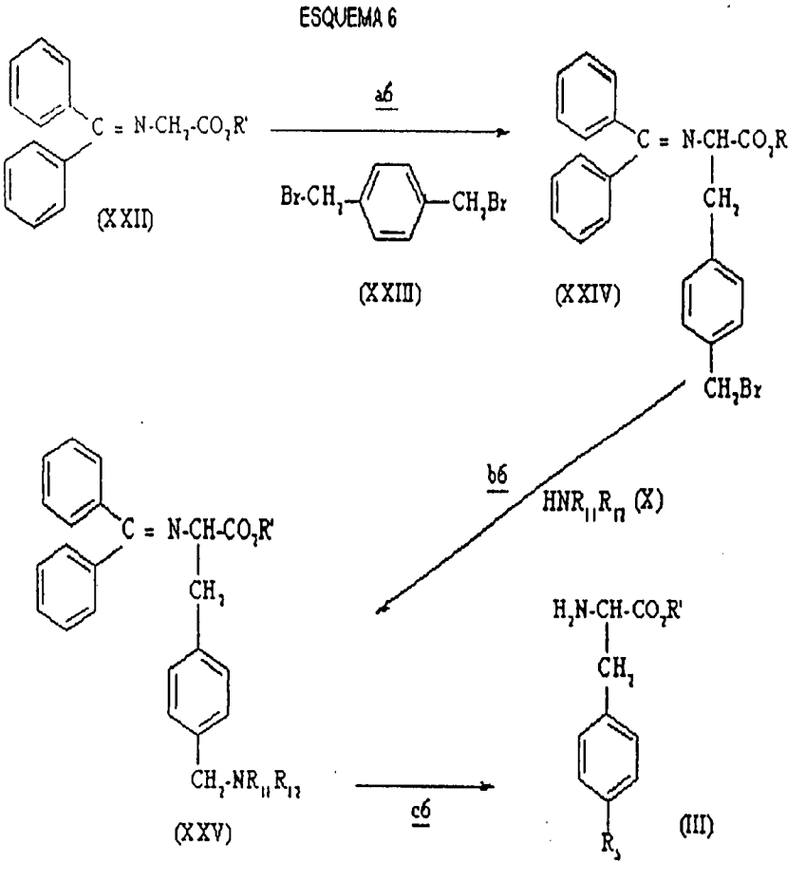
En la etapa a5 del Esquema 5, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XX) con aziduro de sodio para obtener un compuesto de fórmula (XXI). La reacción se efectúa en un solvente tal como dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

En la etapa b5, la reducción del compuesto de fórmula (XXI) en un compuesto de fórmula (XVIII) se efectúa de acuerdo con métodos conocidos por el hombre de oficio.

Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden también prepararse por reducción de un nitrilo de fórmula R_4CN, por ejemplo por acción de $LiAlH_4$.

Los compuestos de fórmula (III) en la cual Y representa un (C_1-C_4)alcoxicarbonilo y Z representa R_5 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) se preparan de acuerdo con el siguiente Esquema 6 en el cual R' representa un alquilo(C_1-C_4).

ESQUEMA 6



En la etapa a6 del Esquema 6, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXII) con α,α'-dibromo-p-xileno (XXIII) de acuerdo con el método descripto en Tetrahedron Asymmetry, 1992, 3 (5), 637-650.

En la etapa b6, el compuesto de fórmula (XXIV) así obtenido se somete a reacción con un compuesto de fórmula (X) para obtener un compuesto de fórmula (XXV). La reacción se efectúa en presencia de una base tal como un carbonato o bicarbonato de metal alcalino (carbonato de potasio,

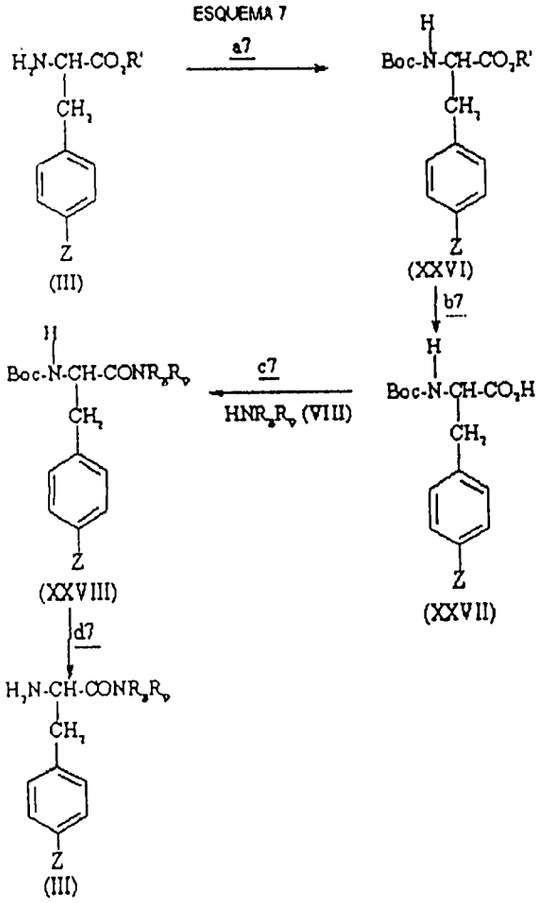
carbonato de sodio o bicarbonato de sodio), en un solvente tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano o tolueno y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

En la etapa c6, se elimina el grupo N-protector por acción de un ácido tal como por ejemplo ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula (III) en la cual Y representa R_4 = $CONR_8R_9$, se preparan también de acuerdo con el siguiente Esquema 7 en el cual R' representa un alquilo(C_1-C_4).

280

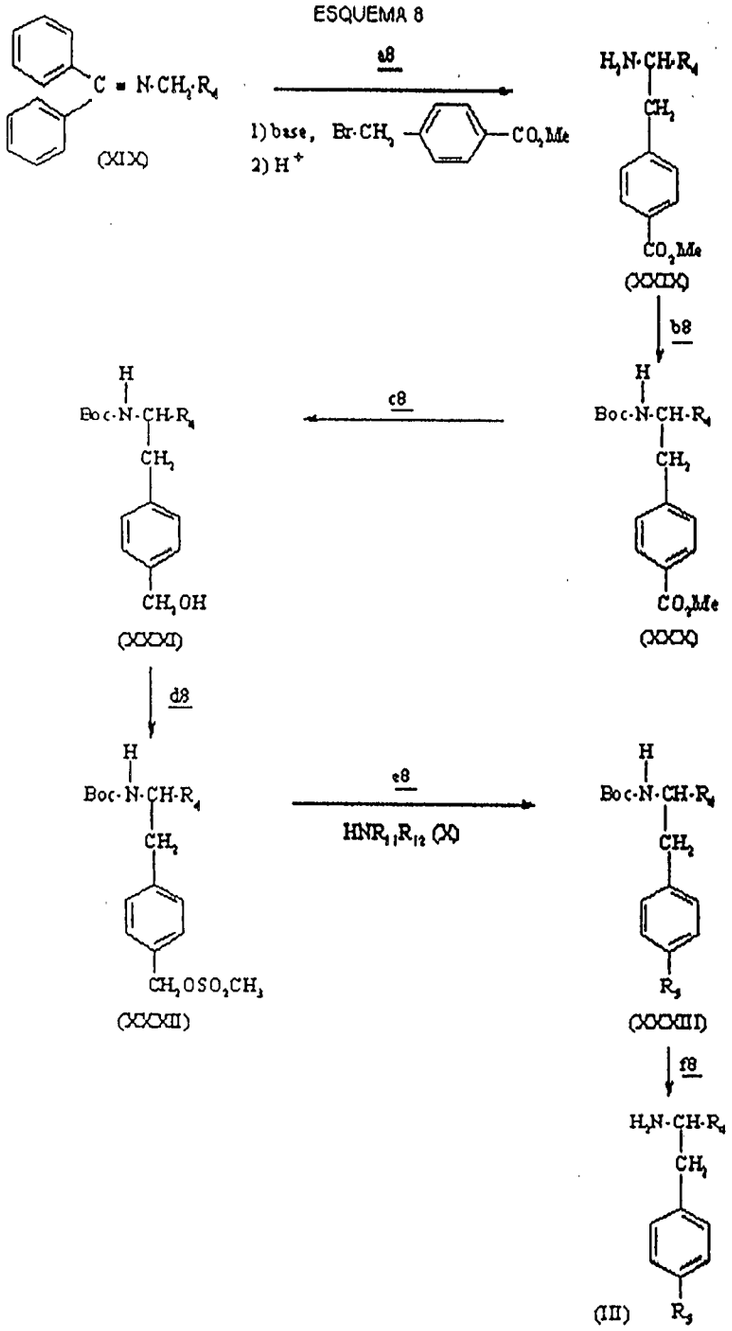
ESQUEMA 7



En la etapa a7, se protege la amina de un compuesto de fórmula (III) por un grupo *terc*-butoxicarbonilo, luego se hidroliza el éster así obtenidode acuerdo con métodos clásicos (etapa b7); luego se hace reaccionar el ácido de fórmula (XXVII) así obtenido con un compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con los métodos descriptos precedentemente (etapa c7) y se desprotege el compuesto (XXVIII) obtenido en medio ácido (etapa d7).

Los compuestos de fórmula (III) en la cual Y representa R_4 y Z representa R_5 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) se preparan de acuerdo con el siguiente Esquema 8.

ESQUEMA 8


a8
1) base, Br·CH2
CO2Me
2) H+
C = N·CH2·R4
(XIX)
H2N·CH·R4
CH2
CO2Me
(XXIX)
b8
c8
Boc·N·CH·R4
CH2
CH2OH
(XXXI)
CO2Me
(XXX)
d8
CH2OSO2CH3
(XXXII)
e8
HNR11R12 (X)
R3
(XXXIII)
f8
(III)

En la etapa a8 del Esquema 8, la reacción del compuesto de fórmula (XIX) con el 4-(bromometil)benzoato de metilo se efectúa en presencia de una base tal como *terc*-butilato de potasio o litio diisopropilamida, en un solvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente. Por tratamiento en medio ácido, se elimina el grupo protector benzhidrilideno.

En la etapa b8, se protege la amina de fórmula (XXIX) por reacción con di-*terc*-butildicarbonato.

En la etapa c8, el éster de fórmula (XXX) así obtenido se reduce en un alcohol de fórmula (XXXI). La reducción se efectúa en presencia de un agente reductor tal como hidruro de aluminio litio, borohidruro de sodio o hidruro de diisobutilaluminio, en un solvente tal como tetrahidrofurano o tolueno, a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente.

El alcohol de fórmula (XXXI) se somete a reacción en la etapa d8 con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como trietilamina, en un solvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

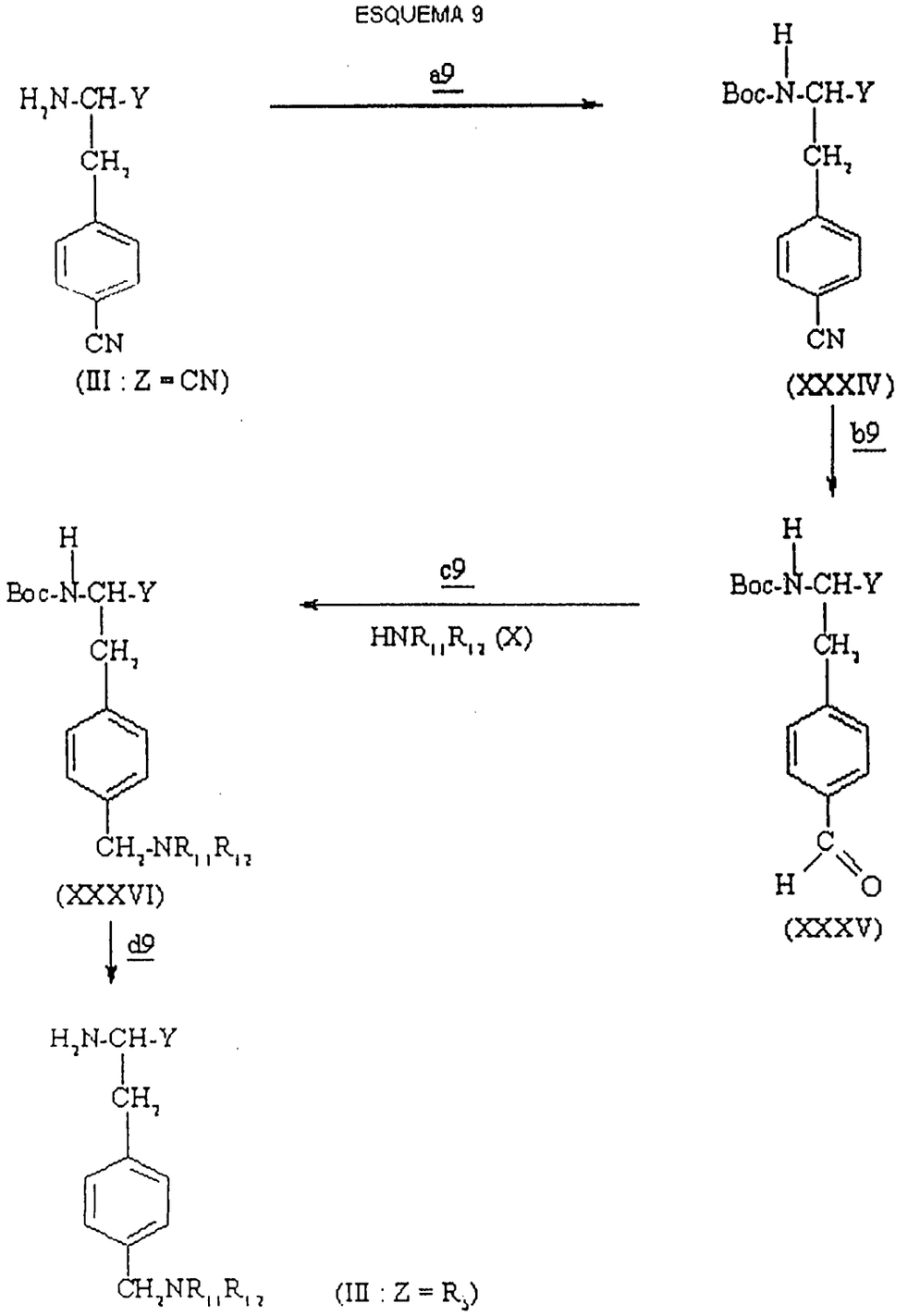
En la etapa e8, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XXXII) así obtenido con un compuesto de fórmula

(X), en presencia o no de una base tal como trietilamina, en un solvente tal como etanol, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tolueno o diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C.

En la etapa f8, se elimina el grupo N-protector del compuesto de fórmula (XXXIII) así obtenido por tratamiento en medio ácido.

Los compuestos de fórmula (III) en la cual Y representa ó bien un (C_1-C_4)alcoxicarbonilo, ó bien R_4 que representa un grupo -$CONR_8R_9$, un radical heterocíclico o un fenilo no substituido o substituido por un grupo distinto de un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, y Z representa R_5 = -$CH_2NR_{11}R_{12}$, también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente Esquema 9:

ESQUEMA 9



En la etapa a9 del Esquema 9, se protege la amina de un compuesto de fórmula (III) de acuerdo con métodos convencionales.

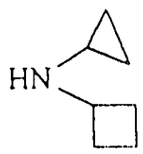
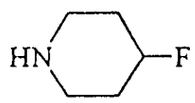
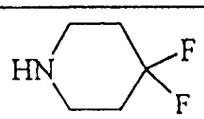
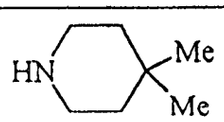
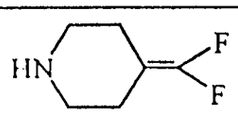
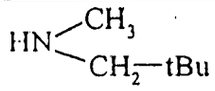
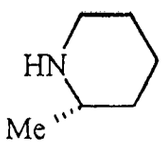
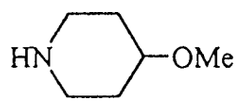
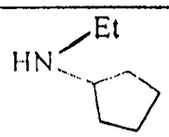
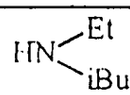
En la etapa b9, se reduce el nitrilo de fórmula (XXXIV) en un aldehído de fórmula (XXXV) de acuerdo con el método descripto en Synth. Commun., 1990, 20 (3), 459-467.

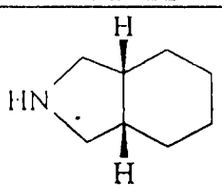
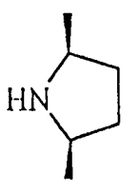
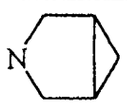
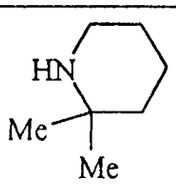
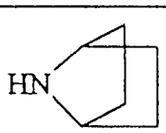
Luego, en la etapa c9, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (X) con el aldehído de fórmula (XXXV) en presencia o no de un ácido tal como el ácido acético, en un solvente tal como metanol, diclorometano o 1,2-dicloroetano para formar *in situ* una imina intermediaria que se reduce químicamente utilizando por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio.

Por último en la etapa d9, se elimina el grupo N-protector del compuesto de fórmula (XXXVI) por tratamiento en medio ácido.

Las aminas de fórmula (X) son conocidas o preparadas de acuerdo con métodos conocidos indicados a continuación:

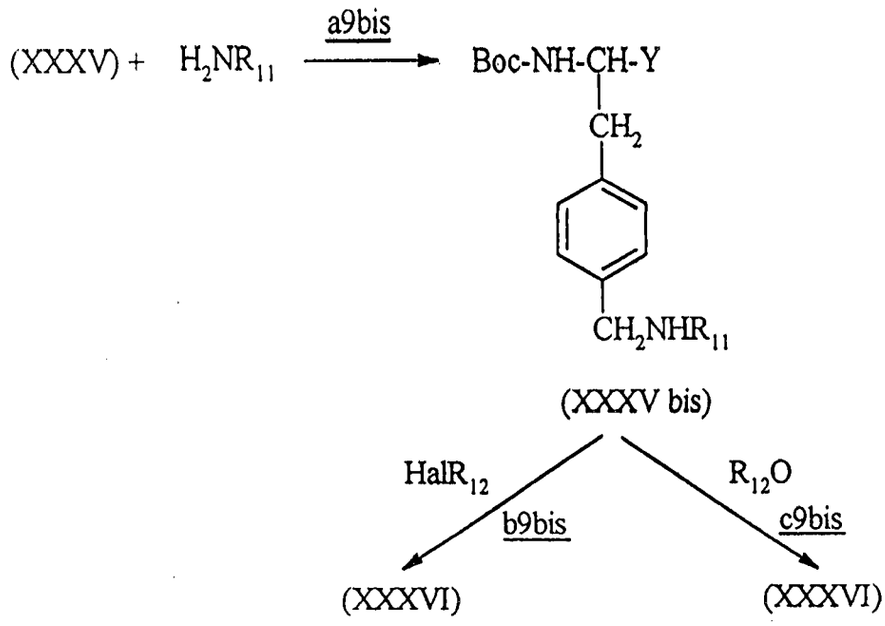
CUADRO II

$HNR_{11}R_{12}$	Referencias
	J. Pharm. Sci., 1963, 52, 1191
	J. Org. Chem., 1979, 44 (5), 771-7
	Chem. Pharm. Bull., 1993, 41 (11), 1971-1986
	Chem. Pharm. Bull., 1993, 41 (11), 1971-1986
	WO 98/22443
	J. Org. Chem., 1970, 35 (11), 3663-3666
	Synth. Commun., 1999, 29 (10), 1747-1756
	J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1984, 737-744
	Patente US 2424063
	J. Org. Chem. USSR (Engl. Trans 1), 1992, 28 (3.1), 374-380

$HNR_{11}R_{12}$	Referencias
	Tetrahedron, 1999, 55 (31), 9439-9454
	J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 4100-4102
	WO 95/22547
	WO 94/03437
	Chem. Ber., 1991, 791-801

También se puede transformar un compuesto de fórmula (XXXV) en un compuesto de fórmula (XXXVI) de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción:

Esquema 9 (bis)

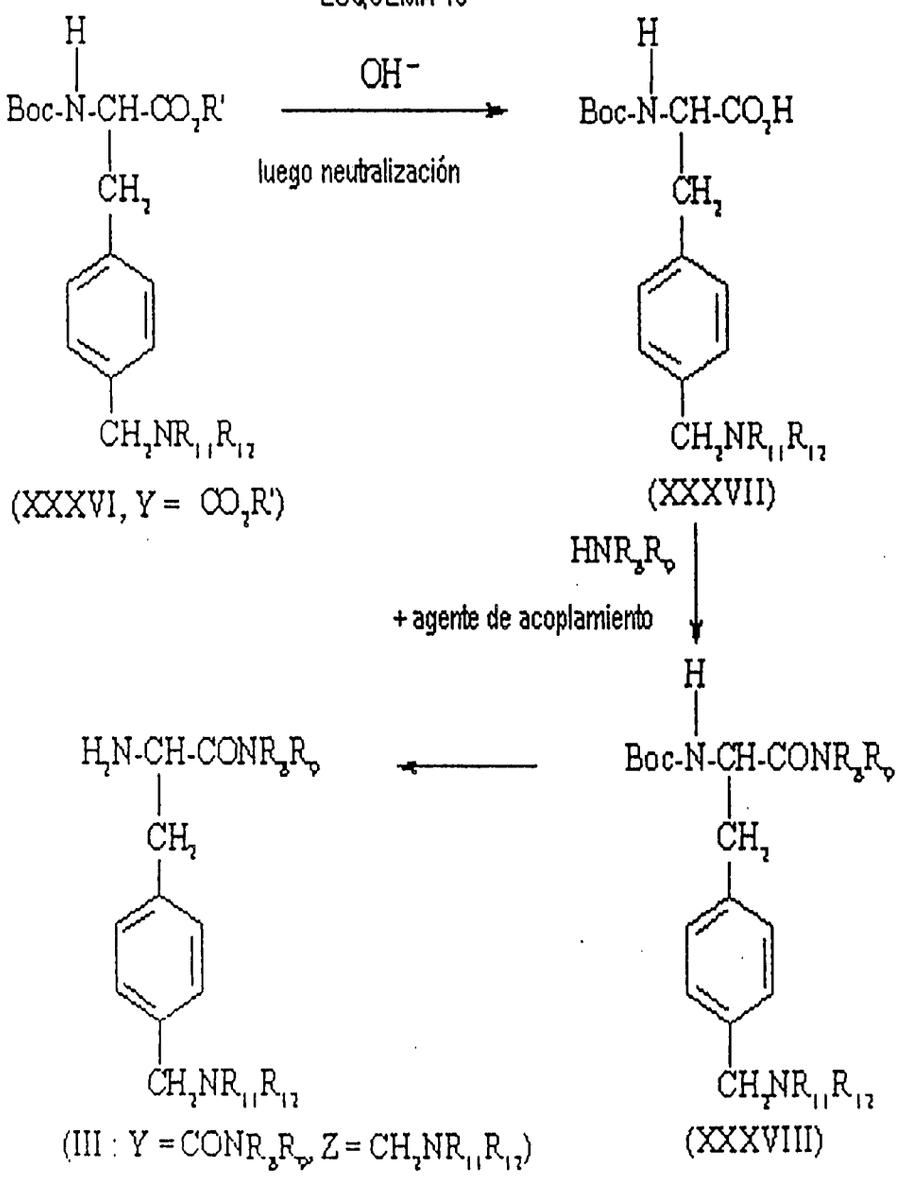


En la etapa a9bis, se efectúa una aminación reductora en presencia de un agente reductor tal como $NaHB(OAc)_3$. Luego, ó bien se procede a una alquilación por un halogenuro de alquilo, por ejemplo un yoduro (etapa b9bis), ó bien se procede a una nueva aminación reductora haciendo actuar un derivado carbonilado de fórmula $R_{12}O$ (etapa c9bis), $R_{12}O$ que representa una dialquilcetona o un alquilaldehído. Así por ejemplo, tratando por medio de acetona un compuesto (XXXVbis) en el cual R_{11} es ciclopropilo, se obtiene un compuesto (XXXVI) en el cual R_{11} es ciclopropilo y R_{12} es isopropilo.

290

En el caso en que Y representa un grupo alcoxicarbonilo, se puede preparar un compuesto (III) en el cual Y representa un grupo $CONR_8R_9$ de acuerdo con el siguiente Esquema 10:

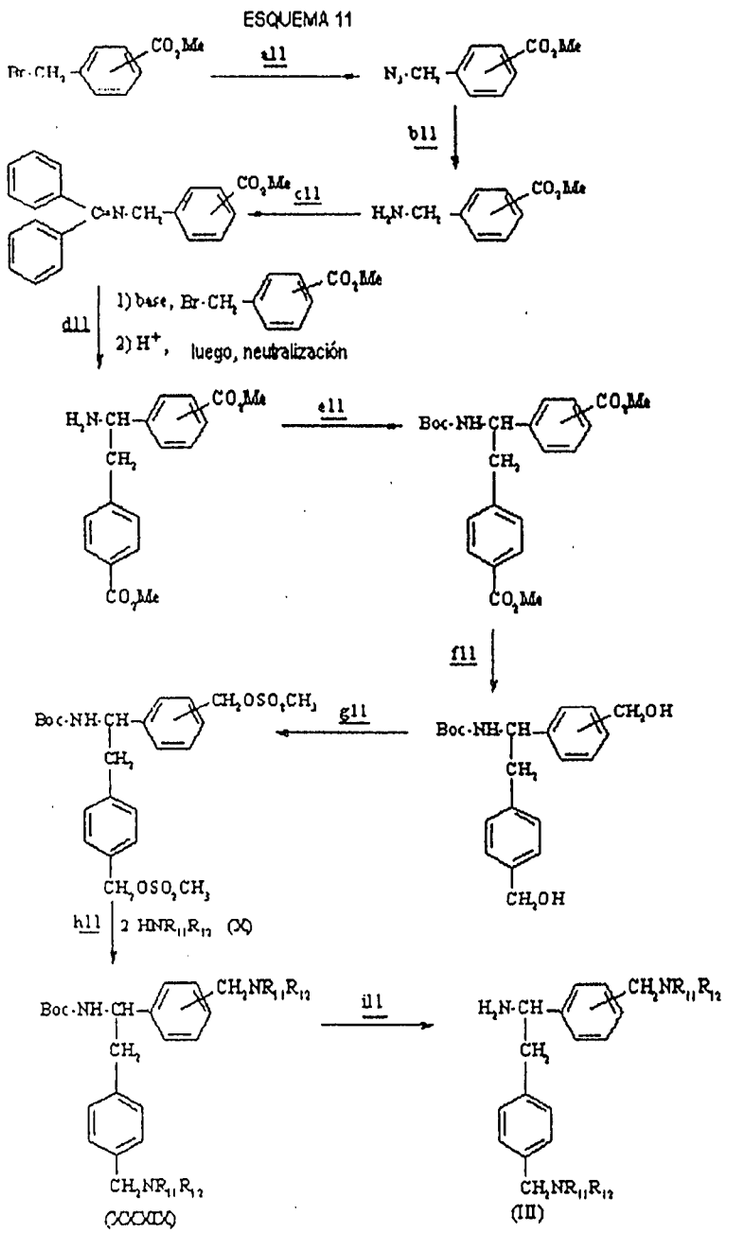
ESQUEMA 10


H
Boc-N-CH-CO2R'
CH2
CH2NR11R12
(XXXVI, Y = CO2R')
OH⁻
luego neutralización
H
Boc-N-CH-CO2H
CH2
CH2NR11R12
(XXXVII)
HNR9R9
+ agente de acoplamiento
H
Boc-N-CH-CONR9R9
CH2
CH2NR11R12
(XXXVIII)
H2N-CH-CONR9R9
CH2
CH2NR11R12
(III : Y = CONR9R9, Z = CH2NR11R12)

292

Los compuestos de fórmula (III) en la cual Y representa un fenilo substituido por un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ y Z representa R_5 = $-CH_2NR_{11}R_{12}$, se preparan de acuerdo con el siguiente Esquema 11:

ESQUEMA 11



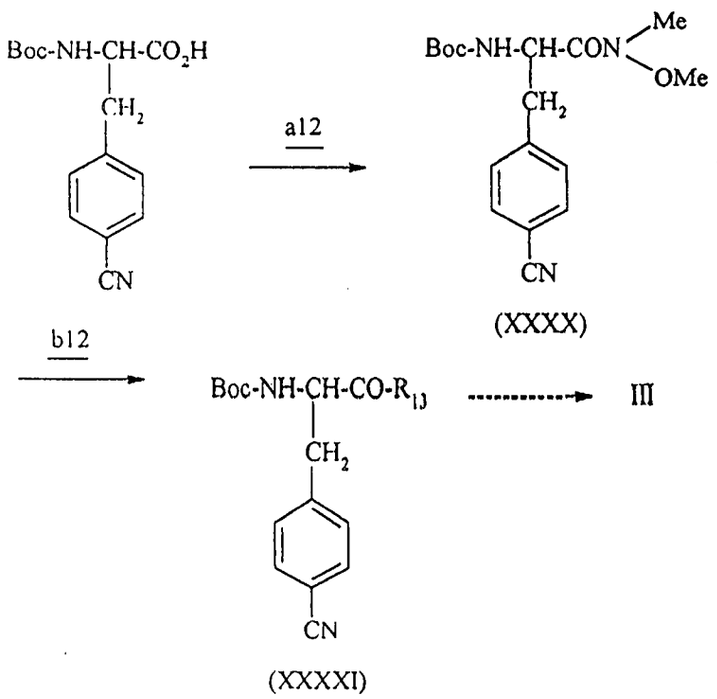
Las etapas a11 y b11 se efectúan de acuerdo con los métodos descriptos en el Esquema 5.

La etapa c11 se efectúa de acuerdo con el procedimiento descripto en la etapa a4 del Esquema 4.

Las etapas d11 a i11 se efectúan de acuerdo con los procedimientos descriptos en las etapas a8 a f8 del Esquema 8.

Los compuestos de fórmula (III) en la cual R_4 representa un grupo COR_{13} pueden prepararse de acuerdo con el esquema siguiente.

ESQUEMA 12



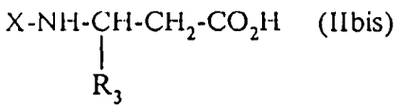
En la etapa a12, se hace actuar el clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un agente de acoplamiento y en la etapa b12 se agrega el derivado litiado del compuesto $R_{13}H$ preparado por acción del butil litio sobre el compuesto $R_{13}H$. Se procede luego de acuerdo con las etapas b9, c9 y d9 del Esquema 9 para obtener un compuesto de fórmula (III) a partir del compuesto de fórmula (XXXXI).

Los compuestos de fórmula (III) en la cual R_4 representa un grupo $CSNR_8R_9$ se preparan por acción del reactivo de Lawesson sobre un compuesto análogo de fórmula (III) en la cual R_4 representa un grupo $CONR_8R_9$ y los otros substituyentes son idénticos (Tetrahedron, 1985, 41 (22), 5061-5087).

Los compuestos de fórmula (III) ópticamente puros pueden prepararse desdoblando los racémicos por métodos clásicos tal como utilizar agentes ópticamente activos o enzimas. Por ejemplo, cuando en un compuesto de fórmula (III), Y representa un grupo $-CONR_8R_9$ o un alcoxicarbonilo(C_1-C_4) y Z = CN, se puede utilizar los métodos descriptos en WO 97/25315; cuando en un compuesto de fórmula (III), Y representa un piridilo y Z = CN, se puede utilizar los métodos descriptos en Tetrahedron, 1995, 51/46, 12731-12744 ó en Synthesis, 1996, N° 8, 991-996.

Entre los compuestos de fórmula (II) y (III), algunos son nuevos y constituyen un aspecto ulterior de la invención.

Los compuestos de fórmula:



(IIbis)

en la cual:

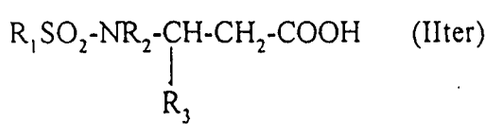
- X representa hidrógeno o un grupo N-protector;

  R_3 representa un radical heterocíclico elegido entre: (2,2-difluoro)benzo[1,3] dioxol-5-il, 3-isopropilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 1-benzofuran-6-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-3-metil-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo ;

  así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros;

  son nuevos y constituyen un aspecto ulterior de la presente invención.

  Los compuestos de fórmula:



(IIter)

en la cual :

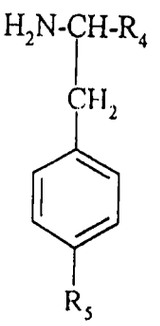
- R_1 representa un fenilvinilo; un heterociclo elegido entre quinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; dichos heterociclos están no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;
- R_2 representa hidrógeno o un alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un fenilo no substituido o substituido une o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no substituido o substituido en -2 por dos átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo ; 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo; benzotiofen-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; 1-benzofuran-6-ilo; 1-benzofuran-4-ilo; 1-benzofuran-3-metil-5-ilo; 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;
- o bien R_2 representa un fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o

diferentes; un benzo[1,3]dioxol-5-ilo; un piridilo; un indanilo; y R_3 representa hidrógeno;

- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); fenilo; trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros, son nuevos y forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula:



(III')

en la cual:

- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo $CSNR_8R_9$; un grupo COR_{13} ; un fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10} ; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-

5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por un metilo;

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ o $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilspiro-4-piperidin-1-ilo;
- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo-$CH_2NR_{11}R_{12}$, entonces dichos grupos son idénticos;
- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4);

cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno(C_2-C_4); ω-halogenoalquileno(C_2-C_4);

o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilspiropiperidinilo(C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0] hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno;

R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo ;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o de enantiómeros puros, son nuevos y forman parte de la invención.

La afinidad de los compuestos conformes a la invención con los receptores B_1 de la bradiquinina ha sido medida en suspensiones de membranas de células MRC5 utilizando una técnica parecida a la descripta por K.H. Schneck y al., en Eur. J. Pharmacol., 1994, 266, 277-282. En esa prueba, la afinidad de la [des-Arg^9] bradiquinina está comprendida entre 10^{-6}M y 10^{-7}M, la de la [des-Arg^{10}]kalidina es 2.10^{-9}M; y los compuestos de la invención presentan una afinidad que alcanza 10^{-9}M.

La afinidad está expresada en términos de CI_{50}, la CI_{50} es la concentración que inhibe al 50 % el enlace específico del ligando tritiado [des-Arg^{10}]kalidina con los receptores de las células MRC5.

La afinidad de los compuestos conformes a la invención con los receptores B_2 de la bradiquinina ha sido medida en suspensiones de membranas de células MRC5 de acuerdo con una técnica parecida a la descripta por D.G. Sawutz y al., en Eur. J. Pharmacol., 1992, 227, 309-315. En esa prueba, la afinidad de la bradiquinina expreada en términos de CI_{50} es cercana a 10^{-9}M mientras que los compuestos de la invención no presentan afinidad con los receptores B_2 de la bradiquinina en la concentración de 10^{-6}M.

El efecto antagonista de los compuestos conformes a la invención ha sido medido *in vitro* por inhibición de la contracción de la aorta torácica de conejo provocada por

la administración de [des-Arg^9]bradiquinina, después de una preincubación del tejido durante 20 horas en tampón de Krebs saturado en mezcla CO_2/O_2, de acuerdo con una adaptación de la técnica descripta por L. Levesque y al. Br. J. Pharmacol., 1993, 109, 1254-1262.

El efecto antagonista de los compuestos conformes a la invención también ha sido medido en la liberación de [^{3}H]inositol fosfato por fibroblastos MRC5 en cultivo: después de la incorporación de [^{3}H]myoinositol durante 48 horas, de acuerdo con la técnica descripta por F. Oury Donat y al., J. Neurochem., 1994, 62, (4), 1399-1407. El efecto antagonista está expresado por el porcentaje de inhibición de la liberación de [^{3}H]inositol fosfato provocada por la [des-Arg^{10}]kalidina en 10^{-8}M, sobre fibroblastos MRC5 preincubados durante 4 horas en presencia de $IL_1\beta$ à 0.5 µg/ml.

La absorción intestinal de los compuestos conformes a la invención ha sido estudiada *in vitro* sobre el modelo de monocapa de células CACO-2, de acuerdo con una adaptación de la técnica descripta por T. Lindmark y al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1995, 275 (2), 958-964.

Por otra parte, varios compuestos conformes a la invención han sido estudiados *in-vivo* sobre modelos animales.

Se ha verificado el efecto antinociceptivo sobre un modelo de dolor neuropático en la rata luego de la administración de un compuesto conformes a la invención en la dosis de 30 mg/kg per os (de acuerdo con el protocolo descripto en Pain, 2000, 86, 265-271).

Se ha observado que un compuesto conforme a la invención, en la dosis de 1 a 30 mg/kg per os, inhibe la fase tardía de la nocicepción inducida por la formalina en el ratón (Pain, 1987, 203-114); esto es signo de una acción sobre el dolor inflamatorio.

Un modelo de hiperalgia térmica inducida por irradiación UV en la rata (Brit. Med. J., 1993, 110, 1441-1444) ha permitido poner en evidencia los efectos antihiperálgicos de un compuesto conforme a la invención en la dosis de 1 a 3 mg/kg per os.

Los compuestos conformes a la invención podrán ser útiles para el tratamiento o la prevención de numerosas patologías, en particular las patologías de la inflamación, las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicos (Drug News and Perspectives, 1994, 10 (7), 603-611), la inflamación neurogénica, el dolor (Brit. J. Pharmacol., 1993, 110, 193-198), los dolores crónicos, las neuropatías, el choque séptico, las quemaduras (Pain, 1993, 53, 191-197), las llagas, las enfermedades de las vías respiratorias, el asma, el síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica, el edema (Brit. J. Pharmacol., 1995, 114, 1005-1013), el edema cerebral, la angiogénesis (Brit. J. Pharmacol., 1993, 109, 14-17), la diabetes infecciosa de tipo I (Abst. 14th Intern. Symp. on Kinins, C49, Denver Colorado, 10-15 Sept. 1995), la vasculopatía diabética, la hipertrofia ventricular, la fibrosis pulmonar y la esclerosis progresiva sistémica.

A título ejemplo se pueden citar:

- la inflamación, los dolores óseos, los dolores musculares, los dolores articulares, los dolores faciales, las fibromialgias, las hiperalgias, los dolores relacionados con el cáncer, los dolores perioperatorios, los dolores menstruales, los dolores de cabeza, los dolores de muelas, los dolores ginecológicos, las migrañas;

- la hiperactividad de las vías respiratorias en el asma, el asma atópica o no atópica, el asma alérgica o no alérgica, la bronquitis, la pneumoconiosis, las enfermedades crónicas obstructivas de las vías respiratorias, la pleuresía, las enfermedades crónicas obstructivas pulmonares, las rinitis de orígen viral o alérgico;

- la resistencia postcapilar, la diabetes, la vasculopatía diabética, los síntomas diabéticos asociados

a la insulitis (por ejemplo: hiperglicemia, diuresis, proteinuria);

- el choque séptico;

- la enfermedad de Alzheimer, los traumatismos craneanos;

- la artritis, la artritis reumatoide, las enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la ateroesclerosis, la esclerosis en placas o esclerosis múltiple;

- las enfermedades de las vías digestivas, las enfermedades de las vías urinarias, la cistitis, la pancreatitis, la nefritis, la enterocolitis, la colitis ulcerosa, el síndrome del colon irritable, la enfermedad de Crohn, las enfermedades del hígado;

- las patologías del sistema ocular, la uveítis, la retinitis, el glaucoma;

- las enfermedades de la piel tales como las enfermedades atópicas, el eczema, la psoriasis, las dermatitis, las picazones;

- la pérdida del cabello.

Por otra parte, los compuestos de la invención son útiles por su efecto antiproliferativo de las células cancerosas; su acción sobre las enfermedades neurodegenerativas, la degenerescencia de la mielina, las enfermedades degenerativas de origen viral; su efecto cardioprotector.

Por otra parte, los compuestos de la invención son útiles como relajantes musculares; relajan músculos lisos, espasmos del tracto gastrointestinal y el útero.

En forma más general, los compuestos conformes a la invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de cualquier patología donde la bradiquinina desempeñe un papel determinante designadas en adelante patologías bradiquinina dependientes.

Los compuestos de la presente invención son principalmente principios activos de composiciones farmacéuticas, cuya toxicidad es compatible con su utilización como medicamentos.

Los compuestos de fórmula (I) antedichos pueden ser utilizados en dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kilo de peso corporal del mamífero a tratar, preferentemente en dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,5 a 4000 mg por día, más particularmente de 2,5 a 1000 mg de acuerdo con la edad del sujeto a tratar o el tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Para su utilización como medicamentos, los compuestos de fórmula (I) se administran generalmente en unidades de dosificación. Dichas unidades de dosificación se formulan preferentemente en composiciones farmacéuticas en las

cuales el principio activo está mezclado con un excipiente farmacéutico.

Por lo tanto, de acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y/o solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración por vía oral, sublingual, inhalada, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, los principios activos pueden ser administrados en formas unitarias de administración, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas de gelatina, los polvos, los granulados y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, los aerosoles, las formas de administración tópica, los implantes, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se agrega al principio activo, micronizado o

no, un vehículo farmacéutico que puede estar compuesto por diluyentes como por ejemplo la lactosa, la celulosa microcristalina, el almidón y adyuvantes de formulación como aglutinantes (polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, etc...), agentes de deslizamiento como la sílice, lubricantes como el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el tribehenato de glicerol, el estearilfumarato de sodio.

Pueden agregarse a la formulación agentes humectantes o tensioactivos tales como el laurilsulfato de sodio.

Los comprimidos pueden realizarse por diferentes técnicas, compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, fusión en caliente.

Los comprimidos pueden estar desnudos o grageados (por sacarosa por ejemplo) o recubiertos con diversos polímeros u otras materias apropiadas.

Los comprimidos pueden tener una liberación flash, retardada o prolongada realizando matrices poliméricas o utilizando polímeros específicos al nivel del peliculado.

Se obtiene una preparación en cápsulas de gelatina por simple mezcla del principio activo con vehículos farmacéuticos secos (simple mezcla o granulación seca, húmeda, fusión en caliente), líquidos o semisólidos.

Las cápsulas de gelatina pueden ser blandas o duras, peliculadas o no de forma de tener una actividad flash,

prolongada o retardada (por ejemplo por una forma entérica).

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

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

Para una administración rectal, se recurre a supositorios que se preparan con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

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

Por lo tanto, para preparar una solución acuosa inyectable por vía intravenosa se puede utilizar un cosolvente como por ejemplo un alcohol tal como etanol o

un glicol tal como polietilenglicol o propilenglicol, y un tensioactivo hidrófilo tal como Tween® 80. Para preparar una solución aceitosa inyectable por vía intramuscular, se puede solubilizar el principio activo por un triglicérido o un éster de glicerol.

Para la administración local se pueden utilizar cremas, pomadas, geles, colirios.

Para la administración transdérmica, se pueden utilizar parches en forma multilaminada o en forma de tanque en el cual el principio activo pueden estar en solución alcohólica.

Para una administración por inhalación, se utiliza un aerosol que contenga por ejemplo trioleato de sorbitán o ácido oleico así como triclorofluorometano, diclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o cualquier otro gas propulsor biológicamente compatible; también se puede utilizar un sistema que contenga el principio activo sólo o asociado a un excipiente, en forma de polvo.

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

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

Entre las formas de liberación prolongada útiles en el caso de tratamientos crónicos, se pueden utilizar implantes. Estos pueden prepararse en forma de suspensión aceitosa o en forma de suspensión de microesferas en un medio isotónico.

En cada unidad de dosificación el principio activo de fórmula (I) está presente en cantidades adaptadas a las dosis diarias previstas. Por lo general, cada unidad de dosificación se ajusta convenientemente de acuerdo con la dosis y el tipo de administración previsto, por ejemplo comprimidos, cápsulas de gelatina y similares, bolsitas, ampollas, jarabes y similares, gotas, de forma tal que dicha unidad de dosificación contenga de 0,5 a 1000 mg de principio activo, preferentemente de 2,5 a 250 mg, que deben administrarse de una a cuatro veces por día.

Las composiciones de la presente invención pueden contener, junto con los compuestos de fórmula (I) antedichos o de una de sus sales y/o solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, otros principios activos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos o enfermedades indicadas anteriormente. Por ejemplo, una composición farmacéutica conforme a la presente invención puede contener un antagonista de receptores B_2 de la bradiquinina asociado a un compuesto conforme a la presente invención.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula (I), o una de sus sales y/o solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar cualquier patología donde estén implicados la bradiquinina y los receptores B_1.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula (I) o de una de sus sales y/o solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías de la inflamación, las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

En las Preparaciones y en los Ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

éter: éter dietílico

éter iso: éter diisopropílico

DCM: diclorometano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

AcOEt: acetato de etilo

THF: tetrahidrofurano

AcOH: ácido acético

TFA: ácido trifluoroacético

312

TEA: trietilamina

DIPEA: diisopropiletilamina

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DCE: dicloroetano

DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida

DCU: diciclohexiluréa

TBTU: O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato

Boc: *terc*-butoxicarbonilo

$(Boc)_2O$: di-*terc*-butiledicarbonato

Penicilina amidasa comercializada por SIGMA

Alcalase comercializado por NOVO

Séphadex® LH 20: comercializada por PHARMACIA

BOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio

TBTU: benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato

tampón $KHSO_4/K_2SO_4$: solución de 16,66 g de $KHSO_4$ y 32,32 g de K_2SO_4 en 1 litro de agua

éter clorhídrico: solución saturada de HCl gas en éter dietílico

F: punto de fusión

TA: temperatura ambiente

Salvo indicación en contrario, los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) del protón se registran

313

a 200 MHz en DMSO-d_6 que contiene eventualmente TFA, la referencia se coloca sobre DMSO que se sitúa en 2,50 ppm de tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos δ se indican en ppm.

s: singlete; sa: singlete ampliado; sd: singlete desdoblado; d: doblete; da: doblete ampliado; dd: doblete desdoblado: t: triplete; qd: cuadruplete; qt: quintuplete; mt: multiplete; m: masivo; sp: septuplete.

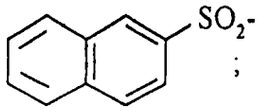
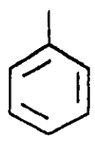
Cuando en la presente descripción aparece solo la indicación RMN, significa que el espectro RMN registrado en las condiciones anteriores guarda conformidad con la estructura esperada.

Los espectros de masa indican el valor MH^+.

PREPARACIONES

Preparación 1.1

Ácido 3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropiónico.

(II) : X =  ; $R_2 = H$; R_3 =  ;

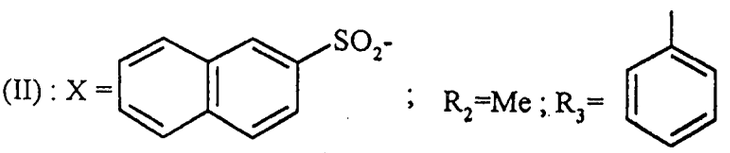
Se disuelven 4,13 g de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico en una mezcla de 100 ml de dioxano y 25 ml de NaOH 1N, se agrega en porciones 5,6 g de cloruro de naftalen-2-sulfonilo manteniendo el pH = 10,5-10,8 por adición de NaOH 1N y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante por adición de 400 ml de agua, se

acidifica a pH = 2 por agregado de HCl 2N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica por medio de una solución tampón $KHSO_4/K_2SO_4$, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 7,33 g del producto esperado luego de trituración en heptano y secado al vacío, F = 126 - 129°C.

RMN: δ (ppm): 2,55 - 2,70 : mt: 2H; 4,70: t: 1H; 6,85 - 8,15: m: 12H.

Preparación 1.2

Ácido 3-[metil-(naftalen-2-sulfonil)amino]-3-fenilpropiónico.



A) Ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropiónico.

Se agrega a una mezcla de 8,3 g de ácido 3-amino-3-fenilpropiónico en 35 ml de agua y 5 ml de dioxano, 8,3 ml de trietilamina luego, en 30 minutos, una solución de 12,8 g de di-*terc*-butildicarbonato en 25 ml de dioxano y se deja una noche bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa a pH = 2,5 por agregado de HCl 2N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se

evapora al vacío el solvente. Se obtienen 12,4 g del producto esperado.

B) Ácido-3-(N-*terc*-butoxicarbonil-metilamino)-3-fenilpropiónico.

Se agrega a una mezcla de 0,795 g du compuesto obtenido en la etapa precedente y de 0,62 ml de yoduro de metilo en 10 ml de THF, se agrega por porciones 0,27 g de hidruro de sodio al 80 % en aceite y se deja una noche bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante en AcOEt, se agrega agua y se acidifica a pH = 2 por agregado de HCl 1N. Después de la decantación, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 0,82 g del producto esperado.

C) Ácido 3-(metilamino)-3-fenilpropiónico, trifluoroacetato.

Se deja 55 minutos bajo agitación a TA, una mezcla de 0,81 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 12 ml de TFA en 10 ml de DCM. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con DCM y se evapora al vacío el solvente. Se disuelve el residuo en éter, se agrega heptano hasta la precipitación, se decanta el solvente y se seca la goma obtenida. Se obtiene 0,86 g del producto esperado en forma de espuma.

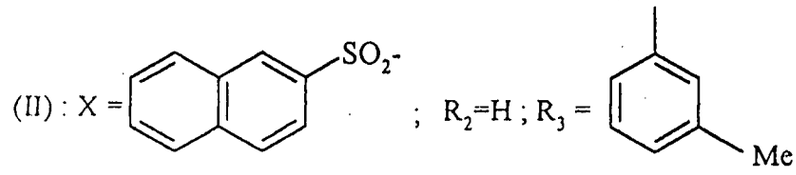
316

D) Ácido 3-[metil-(naftalen-2-sulfonil)amino]-3-fenilpropiónico

Se agrega a una mezcla de 0,85 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de dioxano, 5 ml de NaOH 1N, luego en porciones 0,698 g de cloruro de naftalen-2-sulfonilo manteniendo el pH = 10-11 por agregado de NaOH 1N y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa a pH = 2 por agregado de HCl 1N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 0,65 g del producto esperado en forma de cera.

Preparación 1.3

Ácido 3-(3-metilfenil)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico



A) Ácido 3-amino-3-(3-metilfenil)propiónico

Se agrega a una mezcla de 10,4 g de ácido malónico y 15,4 g de acetato de amonio en 150 ml de 2-metoxietanol, 11,8 ml de 3-metilbenzaldehído y se calienta a 80° C durante una noche. Después de enfriar a TA, se escurre el

precipitado formado, se lava con éter y se seca. Se obtienen 6,8 g del producto esperado.

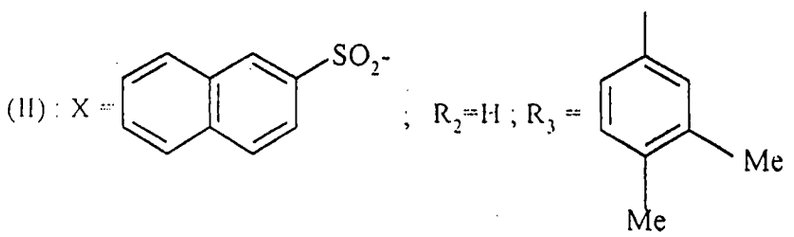
RMN: δ (ppm): 2,25: s: 3H; 2,80 a 3,05: mt: 2H; 4,55: t: 1H; 7,10 a 7,30: m: 4H.

B) Ácido 3-(3-metilfenil)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico

Se agrega a una suspensión de 1,79 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 25 ml de dioxano, 10 ml de NaOH 1N luego, en pequeñas fracciones, 2,26 g de cloruro de naftalen-2-sulfonile manteniendo el pH = 10,5-12 por agregado de NaOH 1N y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se lava la fase acuosa con AcOEt, se acifica la fase acuosa a pH = 1 por agregado de HCl 6N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 3,37 g del producto esperado luego de la cristalización en heptano.

Preparación 1.4

Ácido-3-(3,4-dimetilfenil)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico.



A) Clorhidrato del ácido 3-amino-3-(3,4-dimetilfenil) propiónico.

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 5 g de 3,4-dimetilbenzaldehído, 3,88 g de ácido malónico y 5,74 g de acetato de amonio en 50 ml de EtOH. Después de enfriar a TA, se escurre el precipitado formado y se lava con EtOH. Se retoma el precipitado en una mezcla DCM/HCl 1N, se filtra un insoluble, se decanta el filtrado y se concentra al vacío la fase acuosa ácida hasta el inicio de la precipitación, se enfría a 0° C y se escurre el precipitado formado. Se retoma el precipitado en una mezcla DCM/MeOH (6/4 ;v/v), se seca con Na_2SO_4 y se evaporan los solventes al vacío. Se retoma el residuo en éter y se escurre el precipitado formado después de la trituración. Se obtienen 3,01 g del producto esperado, F = 192° C (desc.).

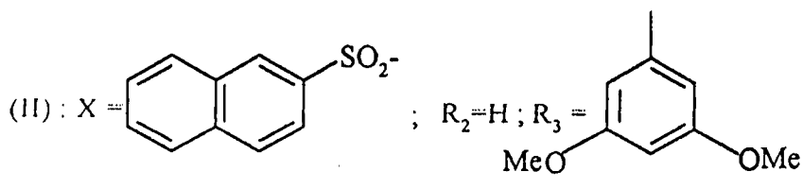
B) Ácido-3-(3,4-dimetilfenil)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico.

A una mezcla de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 17,4 ml de NaOH 1N en 20 ml de dioxano, se agrega gota a gota una solución de 1,98 g de cloruro de naftalen-2-sulfonilo en 15 ml de dioxano y se deja una noche bajo agitación a TA. Se neutraliza la mezcla reaccionante a pH = 7 por agregado de HCl 1N y se concentra al vacío. Se retoma el residuo en una mezcla AcOEt/$NaHCO_3$

saturada, se escurre el precipitado formado, se lo recupera en una mezcla DCM/HCl 1N, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 después de la decantación y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 1,66 g del producto esperado, F = 122° C (desc.).

Preparación 1.5

Ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico.



A) Ácido 3-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)propiónico.

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 5 g de 3,5-dimetoxibenzaldehído, 3,13 g de ácido malónico y 4,64 g de acetato de amonio en 50 ml de EtOH. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con agua, se filtra un insoluble, se lava el filtrado con DCM y se concentra al vacío la fase acuosa. Se retoma el residuo con agua y se concentra al vacío nuevamente. Se retoma el residuo con EtOH y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 2,96 g del producto esperado.

B) Ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico.

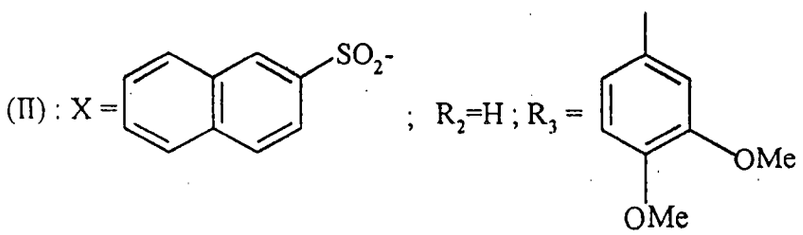
401

320

A una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 4,5 ml de NaOH 1N en 15 ml de dioxano, se agrega en porciones 1,01 g de cloruro de naftalen-2-sulfonile y se deja una noche bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se lava con AcOEt, se acidifica la fase acuosa a pH = 1 por agregado de HCl concentrado, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con HCl 1N, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 1,41 g del producto esperado, F = 190° C.

Preparación 1.6

Ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico.



A) Clorhidrato de ácido 3-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propiónico.

Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 5 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído, 3,131 g de ácido malónico y 4,64 g de acetato de amonio en 50 ml de EtOH. Después de enfriar a TA, se escurre el precipitado formado. Se retoma el precipitado con agua, se acidifica a pH = 2 por agregado

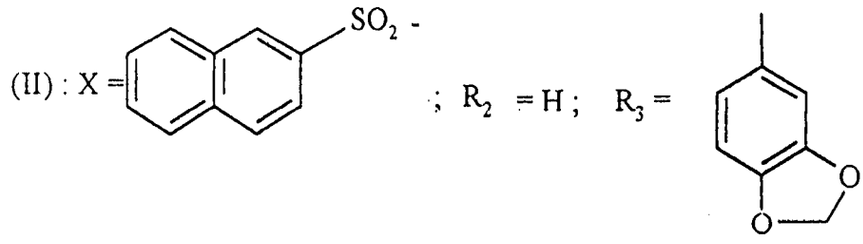
de HCl 1N, se lava la fase acuosa con DCM y se la concentra al vacío. Se retoma el residuo con agua y se concentra nuevamente al vacío. Se retoma el residuo con EtOH y se evapora al vacío. Se obtienen 2,99 g del producto esperado.

B) Ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa B) de la Preparación 1.5 a partir de 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 7,65 ml de NaOH 1N en 15 ml de dioxano. Se obtiene 1,33 g del producto esperado.

Preparación 1.7

Ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico.



A) Ácido 3-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en Biorg. Med. Chem., 1994, 2 (9), 881.

B) Ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(naftalen-2-sulfonilamino)propiónico.

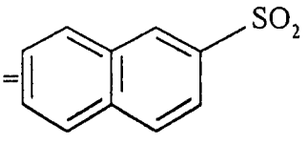
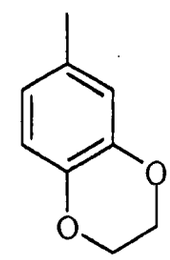
322

A una suspension de 2,16 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 40 ml de dioxano, se agrega NaOH 1N hasta pH = 11,8 luego, en pequeñas fracciones, 2,33 g de cloruro de naftalen-2-sulfonilo y se deja 2 horas bajo agitación a TA, manteniendo el pH = 10,5 - 11,5 por agregado de NaOH 1N. Se diluye la mezcla reaccionante en el mismo volume de agua, se lava con AcOET, se acidifica la fase acuosa a pH = 1,5 por agregado de HCl 6N, se extrae con AcOET, se lava la fase orgánica por medio de un tampón $KHSO_4/K_2SO_4$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 3,9 g del producto esperado después de la cristalización en heptano, F = 173 - 175° C.

RMN: δ (ppm): 2,45-2,60: mt: 2H; 4,65: qd: 1H; 5,40-5,70: mt: 2H; 6,45-6,65: mt: 3H; 7,55-7,75: mt: 3H; 7,90-8,10: mt: 4H; 8,35: da: 1H.

Preparación 1.8

Acido 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-(naftalen-2-sulfonilamino) propiónico.

(II) : X =  ; R_2 = H ; R_3 = 

A) Ácido 3-amino-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)propiónico.

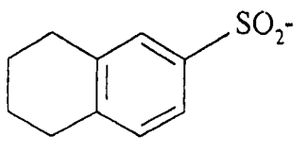
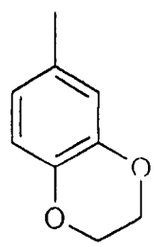
Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 5 g de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carbaldehído, 3,17 g de ácido malónico y 4,69 g de acetato de amonio en 50 ml de EtOH. Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a TA, se escurre el precipitado formado, se lava con EtOH luego con agua. Se obtiene 1,965 g del producto esperado después del secado al vacío.

B) Ácido 3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-(naftalen-2-sulfonilamino) propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa B de la Preparación 1.5 a partir de 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 4,5 ml de NaOH 1N, 15 ml de dioxano y 1,02 g de cloruro de naftalen-2-sulfonilo. Se obtiene 0,876 g del producto esperado después de la cristalización en hexano.

Preparación 1.9

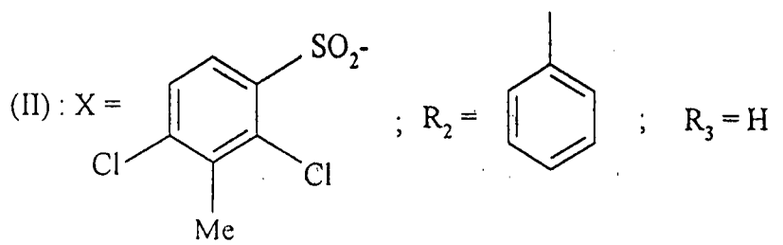
Ácido. 3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-sulfonilamino)propiónico.

(II) : X =  ; $R_2 = H$; $R_3 =$ 

A una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 1.8 y 4,5 ml de NaOH 1N en 20 ml de dioxano, se agrega gota a gota una solución de 0,570 g de cloruro de 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-sulfonilo en 15 ml de dioxano y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con NaOH 1N, se lava con DCM, se acidifica la fase acuosa a pH = 1 por agregado de HCl concentrado, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 0,5 g del producto esperado.

Preparación 1.10

Ácido 3-[(2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonil)-fenilamino]propiónico.



A) Cloruro de 2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonilo.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 511-512.

B) Éster metílico del ácido 3-(fenilamino)propiónico.

Se calienta a reflujo durante 8 horas una mezcla de 20 ml de anilina, 22 ml de éster metílico del ácido acrílico y 2 ml de ácido acético. Después de la concentración al vacío de la mezcla reaccionante, se destila bajo presión reducida el aceite resultante (Eb = 132° C bajo 333,3 Pa luego Eb = 110° C bajo 6,66 Pa). Se retoma el producto obtenido en hexano y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 25 g del producto esperado.

C) Éster metílico del ácido 3-[(2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonil) fenilamino]propiónico.

Se deja 1 hora bajo agitación a TA una mezcla de 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa A, 1,03 g del compuesto obtenido en la etapa B y 0,08 g de DMAP en 20 ml de piridina. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución tampón pH = 2, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 2,32 g del producto esperado.

D) Ácido 3-[(2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonil)-fenilamino]propiónico.

Se agrega a una solución de 2,32 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de EtOH y 10 ml de dioxano, 8,7 ml de KOH 1N y se deja una noche bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con una solución

saturada de $NaHCO_3$, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa a pH = 1 por agregado de HCl 1N, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 0,912 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 2,35: t: 2H; 2,5: s: 3H; 4,0: t: 2H; 7,15 a 7,4: m: 5H; 7,45 a 7,65: qd: 2H; 12,2 a 12,5: sa: 1H.

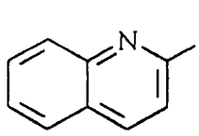
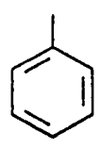
Preparación 1.11

Éster 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo de el ácido 3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropiónico.

A una mezcla de 1,78 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y 0,578 g de N-hidroxisuccinimida en 15 ml de DMF, se agrega 1,13 g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida y se deja una noche bajo agitación a TA. Después de escurrir la 1,3-diciclohexiluréa formada, se diluye el filtrado con agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 1,81 g del producto esperado.

Preparación 1.12

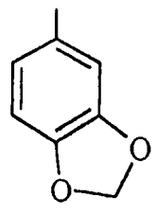
Ácido 3-fenil-3-(quinoleína-2-sulfonilamino)propiónico.

(II) : X =  ; $R_2 = H$; R_3 = 

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la Preparación 3.13 de la solicitud internacional WO 97/25315.

Preparación 1.13

Ácido (R) 3-(N-Boc)amino-3-(benzo[1.3]dioxol-5-il)propiónico.

$(II)(R): X = H;\ R_2 = H;\ R_3 =$ 

A) Ácido (R) 3-(fenilacétil)amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)propiónico.

Se colocan 20 g de clorhidrato de ácido 3-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il) propiónico en 10 ml de acetona, 30 ml de agua y 38 ml de TEA a -5°C y se agrega gota a gota 14 ml de cloruro de fenilacetilo en 20 ml de acetona luego se agita 2 horas a -5°C. Se concentra la acetona. La fase acuosa se lava con Et_2O y el insoluble se elimina por filtración. Se decanta nuevamente, la fase acuosa se lava con Et_2, luego se acidifica con HCl 1N hasta alcanzar pH = 2. Se vierte en DCM y se forma un precipitado. Se escurre el precipitado y se enjuaga con DCM. Se obtienen 24 g del compuesto esperado.

B) Ácido (R) 3-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)propiónico, HCl.

328

Se colocan 4 g del compuesto de la etapa precedente en 150 ml de agua, se agrega 12,23 ml de KOH 1N y se deja bajo agitación 15 minutos a TA. El pH de la solución es aproximadamente 11; se agrega AcOH y se ajusta a pH = 7,5 ± 0,1. Se agrega 250 µl de penicilina amidasa y se deja una noche bajo agitación a TA, manteniendo en pH = 7,5 ± 0,1. Se acidifica hasta pH = 2 por adición de HCl 1N, luego se lava con AcOEt. La fase acuosa se calienta a 65°C con carbón vegetal activo durante 5 minutos. Se filtra con Célite®, se lava la fase acuosa con Et_2O luego se concentra a seco y se evapora. Se retoma con una mezcla MeOH/DCM (6/4; v/v) luego se elimina el insoluble (mineral), se seca con sulfato de sodio y se concentra. Se obtiene 1,75 g del compuesto esperado.

RMN: δ (ppm): 2,7-3,1: mt: 2H; 4,4: m: 1H; 6,0: s: 2H; 6,9: qd: 2H; 7,1: s: 1H.

C) Ácido (R) 3-(N-Boc)amino-3-(benzo[1.3]dioxol-5-il)propiónico.

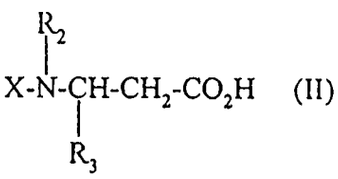
Se coloca 1,30 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de dioxano y 20 ml de agua; se agrega 1,8 ml de TEA luego 1,54 g de $(Boc)_2O$ y se deja una noche bajo agitación a TA. Se diluye con agua, se lava con Et_2O luego se acidifica a pH = 2 por adición de $KHSO_4/K_2SO_4$. Se extrae con AcOEt luego se lava con una solución saturada de NaCl. Se obtiene 0,850 g del compuesto esperado.

329

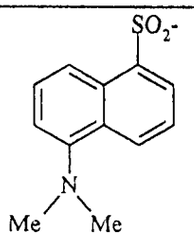
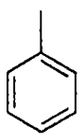
α_D^{25} = +54° (c = 0,5 ; MeOH)

Operando de acuerdo con los métodos descriptos anteriormente, se preparan los compuestos de fórmula (II) descriptos en el siguiente cuadro:

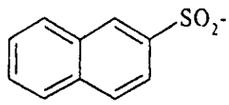
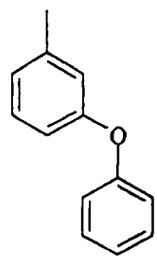
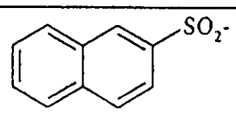
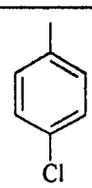
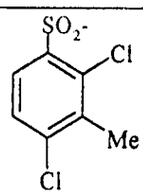
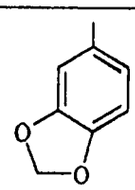
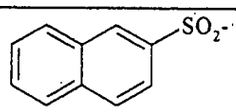
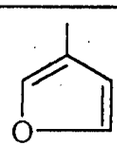
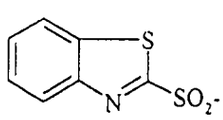
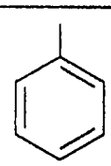
CUADRO III



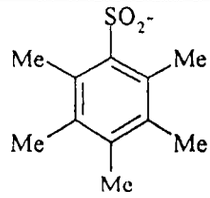
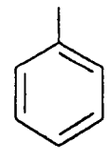
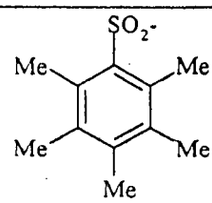
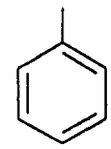
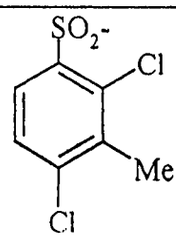
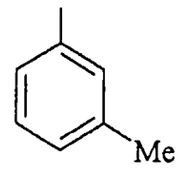
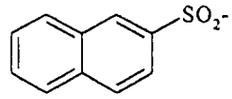
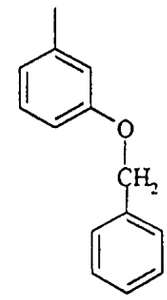
(II)

Preparación (pour SR)	X	R_2	R_3	F°C
1.14 (147756A)		H		

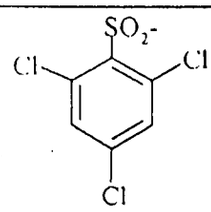
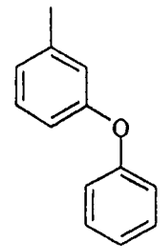
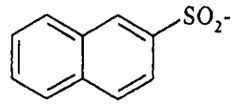
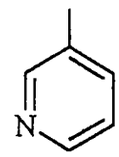
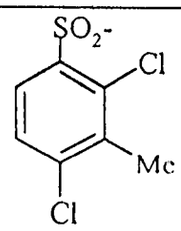
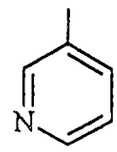
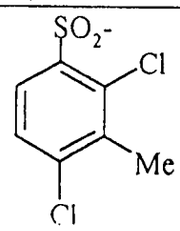
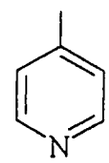
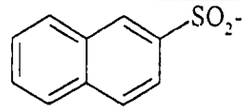
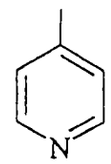
330

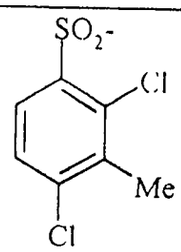
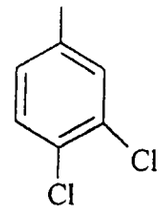
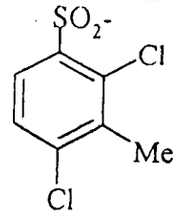
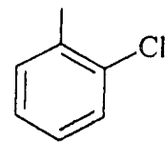
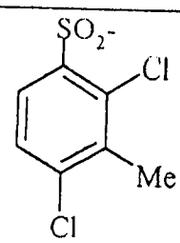
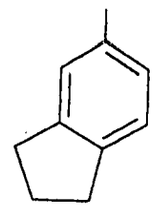
Preparación (pour SR)	X	R_2	R_3	F°C
1.15		H		
1.16 (148242A)		H		
1.17 (148343)			H	174°C
1.18 (148509A)		H		139-142°C
1.19 (148516)		H		148°C

331

Preparación (pour SR)	X	R_2	R_3	F°C
1.20 (148609)			H	120°C
1.21 (148610)		H		185°C
1.22 (148613A)			H.	159°C
1.23 (148665)		H		68°C

332

Preparación (pour SR)	X	R_2	R_3	F°C
1.24 (148758)			H	aceite
1.25 (148907A) TFA			H	137°C
1.26 (148941A) TFA			H	184°C
1.27 (148971A TFA			H	163°C
1.28 (149007A)			H	180°C

Preparación (pour SR)	X	R_2	R_3	F°C
1.29 (149064A) TFA			H	154°C
1.30 (149069A)			H	160°C
1.31 (149361A)			H	193°C

Preparación 1.14: RMN: 2,2 ppm: mt: 2H; 2,8 ppm: s: 6H; 4,5 ppm: t: 1H; 6,9 ppm: mt: 6H; 7,2 ppm: d: 1H; 7,4 ppm: t: 1H; 7,55 ppm: t: 1H; 7,9 ppm: d: 1H; 8,3 ppm: t: 1H.

Preparación 1.15: RMN; 2,55 ppm: mt: 2H; 4,65 ppm: mt: 1H ; 6,4-8,0 ppm: mt: 15 H; 8,1 ppm: s: 1H; 8,4 ppm: d: 1H.

Preparación 1.16: RMN; 2,5-2,7 ppm: mt: 2H; 4,7 ppm: dd: 1H; 7,0-8,1 ppm: mt: 11H; 8,5 ppm: d: 1H.

Preparación 1.17: RMN (DMSO + TFA): 2,4 ppm: t: 2H; 2,55 ppm: s: 3H; 4,0 ppm: t: 2H; 6,05 ppm: s: 2H; 6,6 ppm: dd: 1H; 6,8 ppm: mt.: 2H; 7,55 ppm: d: 1H; 7,65 ppm: d: 1H.

Preparación 1.18: RMN (DMSO + TFA): 2,40-2,65 ppm: mt: 3H; 4,60-4,75 ppm: t: 1H; 6,20 ppm: s: 1H; 7,10-8,40 ppm: m: 9H.

Preparación 1.25: RMN (250 MHz): 2,35-2,45 ppm: t: 2H; 3,80-3,90 ppm: t: 2H; 7,30-8,60 ppm: mt: 11H.

Preparación 1.26: RMN (250 MHz): 2,35-2,45 ppm: t: 2H; 2,50 ppm: s: 3H; 3,95-4,05 ppm: t: 2H; 7,35-8,50 ppm: mt: 6H.

Preparación 1.27: RMN (250 MHz): 2,40 ppm: s: 3H; 2,50-2,60 ppm: t: 2H; 4,15-4,25 ppm: t: 2H; 7,55-8,65 ppm: mt: 6H.

Preparación 1.28: RMN: 2,55-2,75 ppm: t: 2H; 4,15-4,45 ppm: t: 2H; 7,55-8,75 ppm: mt: 11H.

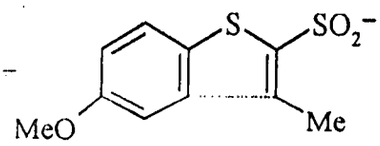
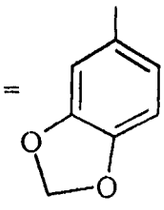
Preparación 1.29: RMN (DMSO + TFA): 2,4 ppm: t: 2H; 2,5 ppm: mt: 5H; 4,0 ppm: t: 2H; 7,25 ppm: dd: 1H; 7,7 ppm: mt: 4H.

Preparación 1.30: RMN: 2,4 ppm: t: 2H; 2,5 ppm: mt: 5H; 4,0 ppm: m: 2H; 7,3-7,6 ppm: mt: 6H.

335

Preparación 1.31: RMN (DMSO + TFA): 1,9 ppm: qt: 2H; 2,75 ppm: t: 2H; 2,4 ppm: mt: 4H; 2,85 ppm: t: 4H; 3,85 ppm: t: 2H; 6,8: dd: 1H; 7,0 ppm: m: 2H; 7,5 ppm: qd: 2H.

Preparación 1.32

(II) : X =  ; $R_2 = H$; $R_3 =$ 

A)S-(4-metoxi)feniletanotioato.

Se disuelven 15 g de 4-metoxibencenotiol en 20 ml de agua que contiene 4,3 g de NaOH y se deja bajo agitación 20 minutos a TA. Se agrega gota a gota 8,5 ml de 1-cloroacetona y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se extrae con éter (2 veces), se seca y se evapora para obtener 20 g del compuesto esperado.

B) 5-metoxi-3-metilbenzotiofeno.

Se mezclan 10 g del compuesto de la etapa precedente y 20 ml de ácido polifosfórico en 400 ml de clorobenceno y se deja bajo agitación 1 hora a TA, luego se calienta durante 18 horas a 120°C. Se deja enfriar, luego se decanta. Se retoma el aceite residual con DCM (2 veces) luego se decanta nuevamente.

Se juntan las fases sobrenadantes, luego se evaporan. Se retoma con DCM, después se lava con agua y luego con una solución de $NaHCO_3$. Después de la evaporación del solvente, se cromatografía sobre sílice y se procede a la elución con una mezcla hexano/AcOEt (98/2; v/v) para obtener 5,2 g del compuesto esperado.

C) ((5-metoxi-3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfinato de litio.

Se disuelve 1,69 g del compuesto de la etapa precedente en 10 ml de THF y se enfría a -20°C. Se agregan 6,6 ml de butil litio (1,8M en hexano) en 15 minutos luego, lentamente, SO_2 en cantidad suficiente para saturar el medio. Después de 20 minutos bajo agitación a -20°C, se deja que vuelva a TA. Se agregan 50 ml de Et_2O, luego se escurre y se seca para obtener 2,4 g del compuesto esperado.

D) Cloruro de 5-metoxi-3-metil-1-benzotiofen-2-sulfonilo.

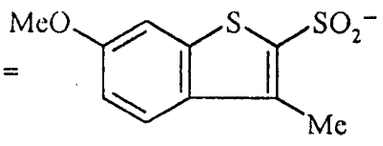
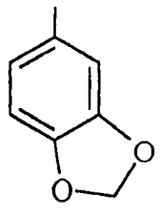
Se pone en suspensión 2,4 g de compuesto de la etapa precedente en 20 ml de CH_2Cl_2. Se enfría a 5°C luego se agrega poco a poco 1,26 g de N-clorosuccinimida y se deja una hora bajo agitación a 5°C. Se lava con agua y y se vuelve a extraer el agua por medio de CH_2Cl_2. Se juntan las fases orgánicas, se lava con una solución de NaCl, se seca y se evapora para obtener 1,8 g del compuesto esperado.

337

RMN: 2,50 ppm: s: 3H; 3,85 ppm: s: 3H; 7,0-7,80 ppm: mt: 3H.

E) Se procede posteriormente, de acuerdo con los métodos habituales para obtener el compuesto esperado.

Preparación 1.33

(II) : X =  ; $R_2 = H$; $R_3 =$ 

A) Cloruro de 6-metoxi-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonilo.

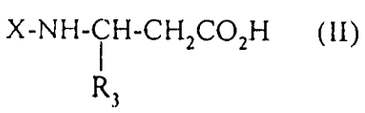
Ese compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descripto en la Preparación anterior.

RMN: 2,50 ppm: s: 3H; 3,85 ppm: s: 3H; 7,0-7,70 ppm: mt: 3H.

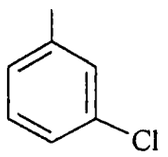
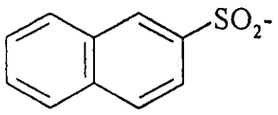
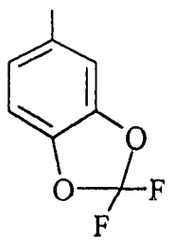
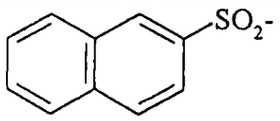
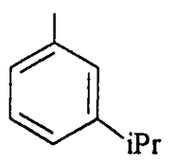
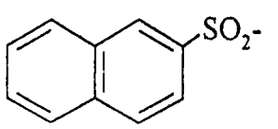
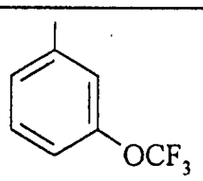
B) Se procede posteriormente de acuerdo con los métodos habituales, para obtener el compuesto esperado.

Otros compuestos de fórmula (II) preparados de acuerdo con métodos conocidos en la literatura o descriptos anteriormente, han sido preparados en forma racémica o en forma de isómeros puros.

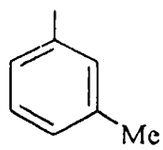
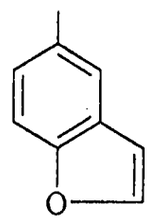
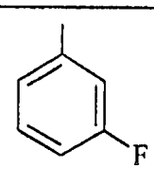
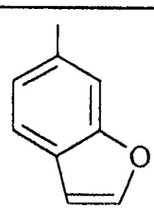
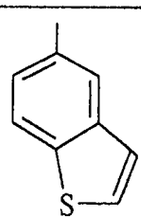
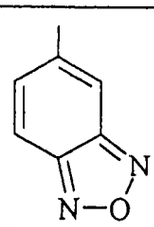
CUADRO IV

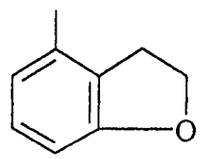
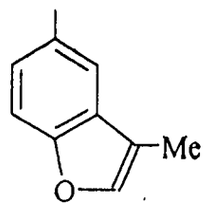


338

Preparación (isómero)	X	R_3	F°C ó RMN
1.34	Boc		114°C
1.35			159°C
1.36			RMN
1.37			248°C 145°C

339

Preparación (isómero)	X	R_3	F°C ó RMN
1.38 (R)	Boc		120°C
1.39	H Boc		RMN 167°C
1.40 (R)	H		RMN
1.41	H Boc		242°C 190°C
1.42	H Boc		260°C 198°C
1.43	H Boc		228°C RMN

Preparación (isómero)	X	R_3	F°C ó RMN
1.44	H Boc		204°C 125°C
1.45 (a)	H Boc		RMN RMN

(a) ese compuesto se prepara a partir de 1-benzofurano carbonitrilo descripto en la solicitud de patente europea 540 041.

Preparación 2.1

Trifluoroacetato de 2-amino-3-(4-cianofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

(III), TFA : $Y = R_4 = CONR_8R_9$ =  ; Z = -CN.

Se agrega a una mezcla de 4,06 g de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-cianofenil) propiónico y 1,15 ml de pirrolidina en 20 ml de DMF, se agrega 7,5 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA, manteniendo el pH = 7 por agregado de N-etilmorfolina. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante y se cromatografía el residuo con gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla cloroformo/MeOH (95/5; v/v). Se retoma el producto obtenido

por 20 ml de TFA en 20 ml de DCM, se deja 30 minutos bajo agitación a TA y se concentra al vacío la mezcla reaccionante. Se retoma el residuo con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 3,95 g del producto esperado, previo secado.

Preparación 2.2

Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-(*terc*-butilaminometil)fenil]-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona.

(III), 2TFA : Y = -CO-N⟨ ⟩ ; Z = R_5 = -CH_2-$NR_{11}R_{12}$ = -CH_2-NH-tBu

A) Éster etílico del ácido 2-(benzhidrilidenamino)-3-(4-bromometil fenil)propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3 (5), 637-650.

B) Éster etílico del ácido 2-(benzhidrilidenamino)-3-[4-(*terc*-butilamino metil)fenil]propiónico.

Se agrega a una solución de 0,58 ml de *terc*-butilamina en 8 ml de DMF, 0,76 g de K_2CO_3 y se deja 20 minutos bajo agitación a TA. Luego se agrega en un lapso de 3 minutos una solución de 2,15 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 3 ml de DMF y se deja 3 horas 30 minutos bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla reaccionante con

AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 2,67 g del producto esperado en forma de aceite.

C) Éster etílico del ácido 2-amino-3-[4-(*terc*-butilaminometil)fenil] propiónico.

Se deja una noche bajo agitación a TA una mezcla de 2,66 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 30 ml de una solución acuosa de HCl 1N en 30 ml de éter. Después de la decantación, se agrega AcOEt a la fase acuosa ácida y se alcaliniza a pH = 11 por agregado de NaOH 10N. Después de la decantación, se lava la fase orgánica con agua por medio de una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 0,88 g del producto esperado en forma de aceite.

D) Éster etílico del ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(*terc*-butilamino metil)fenil]propiónico.

Se agrega a una solución de 0,88 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 12 ml de dioxano, por porciones 0,7 g de di-*terc*-butildicarbonato y se deja 1 hora 30 minutos bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se

evapora al vacío el solvente. Se obtiene 1,34 g del producto esperado en forma de aceite.

E) Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(*terc*-butilaminometil)fenil] propiónico.

Se deja 2 horas bajo agitación a TA una mezcla de 1,33 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,75 ml de KOH 8,3N en 8 ml de MeOH. Se agrega a la mezcla reaccionante una mezcla cloroformo/agua y se acidifica a pH = 4 por agregado de HCl 10N. Después de la decantación, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente para obtener un primer chorro de 0,54 g del producto esperado. Se concentran al vacío las fases acuosas y las aguas de lavado, se retoma el residuo en propan-2-ol, se filtra el insoluble y se concentra el filtrado al vacío para obtener un segundo chorro de 0,51 g del producto esperado.

F) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(*terc*-butilaminometil)fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

Se agrega a una mezcla de 1,03 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 15 ml de DMF, 0,6 ml de DIPEA, luego 0,28 ml de pirrolidina y 1,46 g de BOP y se deja 4 horas bajo agitación a TA manteniendo el pH = 6 por agregado de DIPEA. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con NaOH 0,2N,

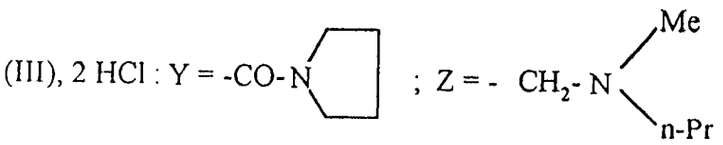
con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 1,3 g del producto esperado en forma de aceite.

C) Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-(*terc* butilaminometil) fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

Se deja 50 minutos bajo agitación a TA una mezcla de 1,29 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 17 ml de TFA en 15 ml de DCM. Después de la concentración al vacío de la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con DCM y se evapora al vacío el solvente. Se retoma el residuo con éter, luego se decanta el solvente. Se obtiene 1,5 g del producto esperado en forma de espuma después del secado que se utiliza tal cual en el ejemplo 2.

Preparación 2.3

Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(N-propil-N-metilaminometil)fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.



Ese compuesto se prepara de acuerdo con el Esquema 9.

A) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-cianofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

Se agrega a una mezcla de 4,06 g de ácido 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-cianofenil)propiónico y 1,15 ml de pirrolidina en 20 ml de DMF, 7,5 g de BOP y se deja 2

horas bajo agitación a TA, manteniendo el pH = 7 por agregado de N-etilmorfolina. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se cromatografía el residuo con gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla cloroformo/MeOH (95/5; v/v). Se obtienen 3,8 g del producto esperado.

B) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-formilfenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

Se enfría a 0° C una solución de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 150 ml de una mezcla piridina/AcOH/H_2O (2/1/1; v/v/v), se agrega bajo atmósfera de argón 10,57 g de hipofosfito de sodio hidrato luego 1,8 g de níquel de Raney® en agua y se deja 10 minutos bajo agitación a TA. Se calienta a 50° C durante 3 horas la mezcla reaccionante. Después de enfriar a TA, se filtra sobre Célite®, se lava con EtOH luego con DCM y se concentra al vacío el filtrado. Se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución al 5 % de $KHSO_4$, con una solución saturada de NaCl, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo con gel de sílice y se procede a la elución con AcOEt. Se obtiene 1,7 g del producto esperado, F = 134°C.

346

C) 2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(N-propil-N-metilamino metil)fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

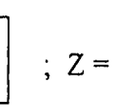
Se agrega a una mezcla de 0,77 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,34 ml de N-metilpropilamina en 10 ml de 1,2-dicloroetano, 0,42 ml de AcOH luego 0,707 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,9 g del producto esperado.

D) Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(N-propil-N-metilaminometil)fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

Se agrega a una mezcla de 0,88 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de MeOH y 5 ml de dioxano, 5 ml de HCl 10N y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se agrega EtOH y se concentra al vacío la mezcla reaccionante. Se retoma el residuo con éter y se escurre el precipitado formado después de la trituración. Se obtiene 0,83 g del producto esperado, F = 140° C (desc.).

Preparación 2.4

Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-[N,N-bis(2-hidroxietil)aminometil]fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

(III), 2TFA : Y = -CO-  ; Z = $-CH_2-N(CH_2CH_2OH)_2$

A) Ester etílico del ácido 2-(benzhidrilidenamino)-3-[4-[N,N-bis(2-hidroxietil)aminometil]fenil]propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa B de la Preparación 2.2 a partir de 0,925 g de dietanolamina en 15 ml de DMF, 1,21 g de K_2CO_3 y 3,6 g del compuesto obtenido en la etapa A) de la Preparación 2.2 en 20 ml de DMF. Se obtienen 4,23 g del producto esperado en forma de aceite.

B) Éster etílico del ácido 2-amino-3-[4-[N,N-bis(2-hidroxietil)amino metil]fenil]propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa C) de la Preparación 2.2 a partir de 4,22 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 70 ml de HCl 1N en 70 ml de éter. Se obtiene 1,87 g del producto esperado en forma de cera.

C) Éster etílico del ácido 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-[N,N-bis(2-hidroxietil) aminometil] fenil]propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa D de la Preparación 2.2 a partir de 1,87 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de dioxano y 1,4 g de di-*terc*-butildicarbonato. Se obtienen 2,15 g del producto esperado.

D) Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[4-[N,N-bis(2-hidroxietil)amino metil]fenil]propiónico.

Se deja 3 horas bajo agitación a TA una mezcla de 2,13 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 1,3 ml de KOH 8,3 N en 15 ml de MeOH. Después se vuelve a agregar 0,3 ml de KOH 8,3 N y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se agrega a la mezcla reaccionante una mezcla AcOEt/H_2O y acidifie a pH = 3,7 por agregado de HCl 1N. Después de la decantación, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente para obtener un primer chorro del producto esperado. Se concentra al vacío la fase acuosa, se retoma el residuo en una mezcla MeOH/propan-2-ol (1/1; v/v), se filtra el insoluble y se concentra al vacío el filtrado para obtener un segundo chorro. Se obtiene 1,66 g del producto esperado en forma de sólido blanco.

E) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-[N,N-bis(2-hidroxietil)aminometil] fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa F de la Preparación 2.2 a partir de 0,95 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 12 ml de DMF, 0,6 ml de DIPEA, 0,24 ml de pirrolidina y 1,44 g de BOP. Se obtiene el producto

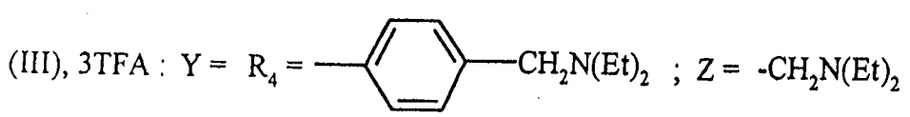
esperado en forma de cera que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

F) Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-[N,N-bis(2-hidroxietil)aminometil]fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa G) de la Preparación 2.2 a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y 18 ml de TFA en 15 ml de DCM. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual en el ejemplo 4.

Preparación 2.5

Tritrifluoroacetato de 1,2-bis[4-(dietilaminometil)fenil]etilamina.



A) 4-(Azidometil)benzoato de metilo.

A una solución de 5,73 g de 4-(bromometil)benzoato de metilo en 30 ml de DMSO, se agrega en 5 minutos 8,13 g de aziduro de sodio y se deja 3 horas 30 minutos bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla reaccionante con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 4,72 g del producto esperado en forma de aceite incoloro.

B) Clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo.

Se enfría a 4° C una solución de 4,71 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de THF, se agrega en un lapso de 30 minutos y por porciones 6,57 g de trifenilfosfina y se deja 6 horas bajo agitación dejando que la temperatura vuelva a TA. Posteriormente se agrega 0,68 ml de agua y se deja 16 horas bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporan al vacío los solventes. Se retoma el residuo con éter, se filtra un insoluble, se concentra al vacío el filtrado y se cromatografía el residuo con gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla cloroformo/MeOH/NH_4OH (90/10/0,2; v/v/v). Se retoma el producto obtenido con MeOH, se agrega HCl 10N hasta pH = 1 y se concentra al vacío. Se obtienen 4,25 g del producto esperado.

C) 4-(Benzhidrilidenaminometil)benzoato de metilo.

Se deja una noche bajo agitación a TA una mezcla de 3,03 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 2,07 ml de trietilamina y 2,51 ml de benzofenona imina en 50 ml de DCM. Se extrae la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el

solvente. Se obtienen 5,33 g del producto esperado en forma de aceite.

D) 4-[1-amino-2-(4-metoxicarbonilfenil)etil]benzoato de metilo.

Se enfría a -50° C una solución de 5,32 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 40 ml de THF, se agrega en 35 minutos 10,3 ml de una solución 1,6 M de n-butil litio en hexano y se deja 30 minutos bajo agitación entre -50° C y -30° C. Se enfría nuevamente a -50° C la mezcla reaccionante, se agrega en 30 minutos una solución de 3,78 g de 4-(bromometil)benzoato de metilo en 25 ml de THF y se deja 4 horas bajo agitación después de que la temperatura haya vuelto a TA. Después se agrega a la mezcla reaccionante 50 ml de HCl 1N y se deja 16 horas bajo agitación a TA. Se decanta la mezcla reaccionante, se lava la fase ácida con éter, se alcaliniza la fase acuosa ácida a pH = 10 por agregado de NaOH 10N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 3,88 g del producto esperado en forma de un sólido blanco pastoso.

E) 4-[1-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-2-(4-metoxicarbonilfenil)etil]benzoato de metilo.

Se agrega a una solución de 3,88 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de dioxano, en 10

minutos 2,94 g de di-*terc*-butildicarbonato y se deja 3 horas bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución tampón $KHSO_4/K_2SO_4$, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 2,3 g del producto esperado después de la cristalización en éter.

F) N-*terc*-Butoxicarbonil-1,2-bis[4-(hidroximetil)fenil]etilamina.

Se agrega a una suspension de 0,456 g de hidruro de aluminio y de litio en 25 ml de THF, en 40 minutos una solución de 1,24 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 15 ml de THF y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se agrega luego a la mezcla reaccionante una mezcla AcOEt/hielo, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,95 g del producto esperado en forma de un sólido blanco.

G) Metanosulfonato de 4-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-metanosulfonil oximetilfenil)etil]bencilo.

Se enfría a 4° C una solución del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de DCM y 3 ml de THF, se agrega 0,82 ml de trietilamina luego en 10 minutos una solución de 0,45 ml de cloruro de metanosulfonilo en 1 ml

de DCM y se deja 3 horas 30 minutos bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,21 g del producto esperado.

H) N-(*terc*-Butoxicarbonil)-1,2-bis[4-(dietilaminometil)fenil]etilamina.

Se calienta a 60° C durante 4 horas una mezcla de 1,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 1,05 ml de dietilamina en 20 ml de EtOH. Después de enfriar a TA, se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo con gel de sílice y se procede a la elución con el mezcla cloroformo/MeOH/NH_4OH (85/15/0,2; v/v/v). Se obtiene 0,51 g del producto esperado.

I) Tritrifluoroacetato de 1,2-bis[4-(dietilaminometil)fenil]etilamina.

Se deja 45 minutos bajo agitación a TA, una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 12 ml de TFA en 10 ml de DCM. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con DCM y se concentra nuevamente al vacío. Se obtiene 0,82 g del producto esperado en forma de aceite.

Preparación 2.6

Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(piperid-1-ilmetil)fenil]-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona

(III), 2 HCl : Y = -CO-N⟨ ⟩ ; Z = -CH_2-N⟨ ⟩

A) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(piperid-1-ilmetil)fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa C) de la Preparación 2.3 a partir de 0,84 g del compuesto obtenido en la etapa B) de la Preparación 2.3, 0,263 ml de piperidina, 10 ml de 1,2-dicloroetano, 0,452 ml de AcOH y 0,771 g de triacetoxiborohidruro de sodio. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, por una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío Se retoma el producto obtenido con éter, se filtra un insoluble y se concentra al vacío el filtrado. Se obtiene 0,975 g del producto esperado en forma de aceite.

B) Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(piperid-1-ilmetil)fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

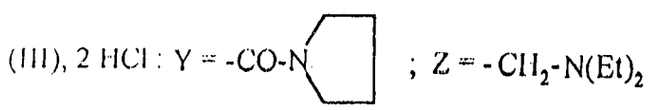
Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa D) de la Preparación 2.3 a partir de 0,97 g del compuesto obtenido en la etapa

precedente, 10 ml de MeOH, 5 ml de dioxano y 5 ml de HCl 10N. Se obtiene 0,91 g del producto esperado, F = 170° C (desc.)

RMN: 1,2-2,0 ppm: m: 10H; 2,4-3,4 ppm: m: 10H; 4,2 ppm: s.e: 3H; 7,2 ppm: d: 2H; 7,6 ppm: d: 2H; 8,4 ppm: s: 3H; 11,2 ppm: s: 1H.

Preparación 2.7

Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(dietilaminometil)fenil]-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona



Para sus etapas de Preparación D, E y F, ese compuesto se obtiene de acuerdo con el Esquema 10.

A) Ester etílico del ácido 2-(benzhydrilidenamino)-3-[4-(dietilamino metil)fenil]propiónico

Se deja 2 horas bajo agitación a TA una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa A) de la Preparación 2.2, 0,235 ml de dietilamine y 0,307 g de K_2CO_3 en 10 ml de DMF. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,927 g del producto esperado en forma de aceite.

B) Ester etílico del ácido 2-amino-3-[4-(dietilaminometil)fenil] propiónico

Se deja 2 horas bajo agitación a TA una mezcla de 0,927 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 20 ml de HCl 1N en 30 ml de éter. Después de la decantación, se lava la fase acuosa ácida con éter, se alcaliniza la fase acuosa a pH = 11 por agregado de $NaHCO_3$ sólido, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,395 g del producto esperado.

C) Éster etílico del ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(dietilamino metil)fenil] propiónico

A una solución de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de DCM, se agrega 1,72 g de di-*terc*-butildicarbonato, luego 1,1 ml de trietilamina y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 2,6 g del producto esperado, F = 56° C.

D) Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(dietilaminometil)fenil] propiónico

Se agrega a una solución de 2,55 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 60 ml de EtOH y 20 ml de

dioxano, 10,1 ml de KOH 1N y se calienta 1 hora a 60° C. Después de enfriar a TA, se agrega 10 ml de HCl 1N y se concentra al vacío la mezcla reaccionante. Se hace azeotrópico el residuo por agregado de la mezcla EtOH/tolueno, luego de concentrar al vacío. Se retoma el residuo con una mezcla DCM/MeOH (9/1; v/v), se filtra un insoluble y se concentra al vacío el filtrado. Se obtienen 2,4 g del producto esperado.

E) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(dietilaminometil) fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

A una mezcla de 1,53 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,365 ml de pirrolidina en 10 ml de DMF, se agrega 0,61 ml de trietilamina, luego 2,12 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 1,5 g del producto esperado.

F) Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(dietilaminometil) fenil]-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

A una solución de 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de dioxano y 10 ml de MeOH, se agrega 6 ml de HCl concentrado y se deja una noche bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla

reaccionante, se retoma el residuo con EtOH y se concentra al vacío nuevamente. Se retoma el residuo con éter y se decanta el solvente previa trituración. Se obtiene 1,37 g del producto esperado en forma de goma.

Preparación 2.8

Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-(dietilaminometil) fenil] -N-isopropil-N-metilpropionamida

(III), 2 TFA : $Y = -CO-N\begin{matrix}Me\\iPr\end{matrix}$; $Z = -CH_2-N(Et)_2$

A) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(dietilaminometil) fenil]-N-isopropil-N-metilpropionamida

A una mezcla de 0,7 g del compuesto obtenido en la etapa D) de la Preparación 2.7 y 0,208 ml de N-metilisopropilamina en 10 ml de DMF, se agrega 0,279 ml de trietilamina, luego 0,973 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,65 g del producto esperado.

B) Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-(dietilaminometil)fenil]-N-isopropil-N-metilpropionamida

A una solución de 0,63 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de DCM, se agrega 5 ml de TFA y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la

mezcla reaccionante, se retoma el residuo en éter iso y se decanta el solvente previa trituración. Se obtiene el producto esperado previo secado al vacío.

Preparación 2.9

Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(dietilaminometil)fenil]-N,N-diisopropilpropionamida

(III), 2HCl : Y = -CO-N(iPr)$_2$; Z = -CH$_2$-N(Et)$_2$

A) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-cianofenil)-N,N-diisopropil propionamida

Se enfría a 0° C una mezcla de 1 g de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-cianofenil)propiónico y 0,540 g de diisopropilamina en 10 ml de DCM, se agrega 0,960 ml de trietilamina, luego 1,76 g de hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio y se deja 2 horas bajo agitación, dejando que la temperatura vuelva a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución al 5 % de $KHSO_4$, con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla heptano/AcOEt (80/20 ; v/v). Se obtiene 0,4 g del producto esperado, F = 172° C.

B) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-formilfenil)-N,N-diisopropil propionamida

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa B de la Preparación 2.3 a partir de 0,380 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 25 ml du mezcla piridina/AcOH/H_2O (2/1/1; v/v/v), 1,8 g de hipofosfito de sodio hidrato y 0,31 g de níquel de Raney®. Se obtiene 0,35 g del producto esperado sin efectuar la cromatografía, F = 152° C.

C) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(dietilaminometil) fenil)-N,N-diisopropilpropionamida

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa C de la Preparación 2.3 a partir de 0,333 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,135 ml de dietilamina, 10 ml de 1,2-dicloroetano, 0,08 ml de AcOH y 0,281 g de triacetoxiborohidruro de sodio. Se obtiene 0,4 g del producto esperado.

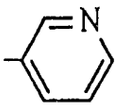
D) Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(dietilaminometil) fenil]-N,N-diisopropilpropionamida

A una mezcla de 0,4 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de MeOH y 5 ml de dioxano, se agrega 5 ml de HCl concentrado y se deja una noche bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con EtOH y se evapora al vacío. Se obtiene 0,37 g del producto esperado.

Preparación 2.10

361

Tritrifluoroacetato de 2-[4-(dietilaminometil)fenil]-1-(pirid-3-il)etilamina.

(III), 3TFA : Y =  ; Z = $-CH_2N(Et)_2$

A) Benzhidrilideno-pirid-3-ilmetilamina.

A una solución de 2,8 ml de benzofenona imina en 50 ml de DCM, se agrega 1,7 ml de 3-(aminometil)piridina y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vuelve a agregar 0,28 ml de benzofenona imina y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 4,56 g del producto esperado.

B) 4-[2-amino-2-(pirid-3-il)etil]benzoato de metilo.

Se enfría a -78°C, bajo atmósfera de argón, una solución de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de THF, se agrega 8,2 ml de una solución 1,5M de litio diisopropilamida en ciclohexano y se deja 30 minutos bajo agitación dejando que la temperatura vuelva a -20°C. Se enfría nuevamente a -78°C, se agrega gota a gota una solución de 2,82 g de 4-(bromometil)benzoato de metilo en 10 ml de THF y se deja 2 horas bajo agitación dejando que la temperatura vuelva a TA. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se agrega

lentamente 25 ml de HCl 1N, luego una solución de HCl concentrada hasta pH = 2-3, y se deja una noche bajo agitación a TA. Se agrega a la mezcla reaccionante, una mezcla éter/agua (1/1 ; v/v), después de la decantación, se extrae la fase orgánica con una solución de HCl 1N, se alcalinizan las fases acuosas juntas a pH = 8 por agregado de NaOH concentrado, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 2 g del producto esperado.

C) 4-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(pirid-3-il)etil] benzoato de metilo.

Se agrega a una solución de 1,95 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de DCM, 1,83 g de di-*terc*-butildicarbonato, luego 1,16 ml de trietilamina y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla heptano/AcOEt de (60/40 ; v/v) a (40/60 ; v/v). Se obtiene 1,3 g del producto esperado.

D) N-*terc*-Butoxicarbonil-2-(4-hidroximetilfenil)-1-(pirid-3-il)etilamina.

383

Se enfría a -78°C, bajo atmósfera de argón, una solución de 1,13 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de THF, se agrega gota a gota 7,2 ml de una solución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno y se deja 2 horas bajo agitación dejando que la temperatura vuelva a 0°C. Se enfría a -40°C la mezcla reaccionante, se vuelve a agregar 7,2 ml de una solución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno y se deja 2 horas bajo agitación dejando que la temperatura vuelva a 0°C. Se agrega 40 ml de una solución saturada de NH_4Cl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/AcOEt (40/60 ; v/v). Se obtiene 0,62 g del producto esperado previa cristalización en éter, F = 130°C.

E) N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-[4-(dietilaminometil) fenil] -1-(pirid-3-il) etilamina.

Se enfría a 0°C una solución de 0,61 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de DCM, se agrega 0,311 ml de trietilamina, luego 0,16 ml de cloruro de metanosulfonile y se deja 30 minutos bajo agitación a 0°C. Luego, a 0°C, se agrega 0,58 ml de dietilamina y se deja 3 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con

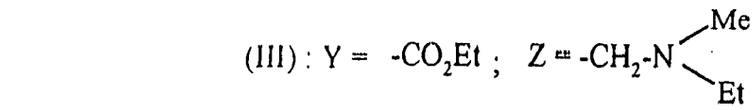
agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,45 g del producto esperado.

F) Tritrifluoroacetato de 2-[4-(dietilaminometil) fenil]-1-(pirid-3-il) etilamina.

Se deja 15 minutos bajo agitación a TA una mezcla de 0,45 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de TFA en 10 ml de DCM. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo en éter, se decanta el solvente y se utiliza tal cual el producto bruto esperado.

Preparación 2.11

Éster etílico del ácido 2-amino-3-[4-(N-etil-N-metilaminometil)fenil] propiónico.



(III) : Y = $-CO_2Et$; Z = $-CH_2-N(Me)(Et)$

A) Éster etílico del ácido 2-(benzhidrilidenamino)-3-[4-(N-etil-N-metil aminometil)fenil]propiónico.

Se enfría a 0°C una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 2.2 y 0,29 ml de N-metiletilamina en 10 ml de DMF, se agrega 0,30 g de K_2CO_3 y se deja 4 horas bajo agitación a 0°C. se vierte la mezcla reaccionante en una solución saturada de NaCl, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el

solvente al vacío. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual.

B) Éster etílico del ácido 2-amino-3-[4-(N-etil-N-metilaminometil) fenil]propiónico.

Se deja una noche bajo agitación a TA una mezcla del compuesto obtenido en la etapa precedente y 15 ml de HCl 1N en 15 ml de éter. Después de la decantación, se alcaliniza la fase acuosa a pH = 11 por agregado de Na_2CO_3, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,43 g del producto esperado que se utiliza tal cual en el Ejemplo 13.

Preparación 2.12

Éster etílico del ácido 2-amino-3-[4-(dipropilaminometil)fenil] propiónico.

(III) : Y = $-CO_2Et$; Z = $-CH_2N(nPr)_2$

A) Éster etílico del ácido 2-(benzhidrilidenamino)-3-[4-(dipropilamino metil)fenil]propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa A de la Preparación 2.11 a partir de 1 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 2.2, 0,335 ml de dipropilamina y 0,307 g de K_2CO_3 en 10 ml de DMF. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual.

B) Éster etílico del ácido 2-amino-3-[4-(dipropilaminometil) fenil] propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa B de la Preparación 2.11 a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y 15 ml de HCl 1N en 15 ml de éter. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual.

Preparación 2.13

Éster etílico del ácido 2-amino-3-[4-(diisopropilaminometil) fenil] propiónico.

(III) : Y = $-CO_2Et$; Z = $-CH_2N(iPr)_2$

A) Éster etílico del ácido 2-(benzhidrilidenamino)-3-[4-(diisopropilamina metil)fenil]propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa A de la Preparación 2.11 a partir de 1 g del compuesto obtenido en la etapa A de la Preparación 2.2, 0,320 ml de diisopropilamina y 0,307 g de K_2CO_3 en 10 ml de DMF. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual.

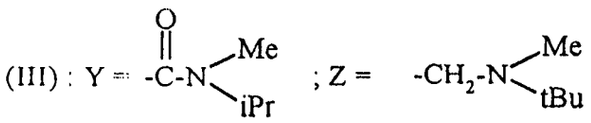
B) Éster etílico del ácido 2-amino-3-[4-(diisopropilaminometil)fenil] propiónico.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa B de la Preparación 2.11 a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y 30

ml de HCl 1N en 30 ml de éter. Se obtiene 0,5 g del producto esperado.

Preparación 2.14

Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-(*terc*-butilmetilaminometil)fenil]-N-isopropil-N-metilpropionamida, isómero (R).

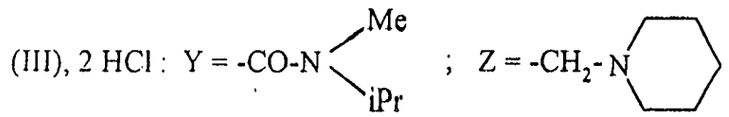


Ese compuesto se prepara de acuerdo con el modo operatorio descripto en la Preparación 2.3, utilizando como producto de partida el ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(*terc*-butilmetilaminometil)fenil]propiónico, isómero (R) como producto de partida.

RMN: 0,8-1,2 ppm: mt: 6H; 1,4 ppm: s: 9H;2,5 ppm: d: 6H; 3,0 ppm: m: 2H; 3,9 ppm: mt: 1H; 4,5 ppm: mt: 2H; 7,3-7,5 ppm: mt: 4H.

Preparación 2.15

Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(piperid-1-ilmetil)fenil]N-isopropil-N-metilpropionamida.



A) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-cianofenil)-N-isopropil-N-metil propionamida.

Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la Preparación 1.6 de la solicitud internacional WO 97/25315.

B) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-formilfenil)-N-isopropil-N-metil propionamida.

Se enfría a 0°C una solución de 9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 600 ml de una mezcla piridina/AcOH/H_2O (2/1/1; v/v/v), agrega bajo atmósfera de argón 47 g de hipofosfito de sodio hidrato, luego 8 g de níquel de Raney® en agua y se deja 10 minutos bajo agitación a TA. Se calienta a 55°C durante 3 horas la mezcla reaccionante. Después de enfriar a TA, se filtra sobre Célite®, se lava con EtOH luego con DCM y se concentra el filtrado al vacío. Se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución al 5 % de $KHSO_4$, con una solución saturada de NaCl, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 7,6 g del producto esperado, previa cristalización en la mezcla éter iso/pentano, F = 122°C.

C) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(piperid-1-ilmetil)fenil] -N-isopropil-N-metilpropionamida

Se agrega a una mezcla de 0,55 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,172 ml de piperidina en 10 ml de 1,2-dicloroetano, 0,18 ml de AcOH luego 0,5 g de

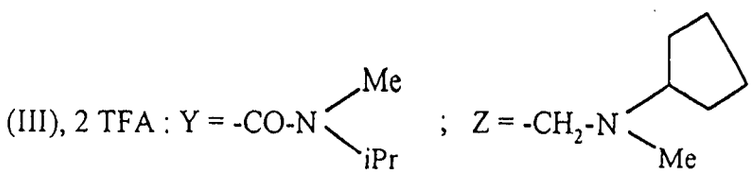
triacetoxiborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,65 g del producto esperado.

D) Diclorhidrato de 2-amino-3-[4-(piperid-1-ilmetil) fenil] N-isopropil-N-metilpropionamida.

Se agrega a una mezcla de 0,65 g du compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de MeOH y 5 ml de dioxano, 3,5 ml de HCl 10N y se deja una noche bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo con EtOH y se evapora el solvente al vacío. Se retoma el residuo con éter y se escurre el precipitado formado después de triturar. Se obtiene 0,64 g del producto esperado, F = 165°C (desc).

Preparación 2.16

Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-(N-ciclopentil-N-metilaminometil) fenil]-N-isopropil-N-metilpropionamida.



A) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(N-ciclopentil-N-metilaminometil) fenil]-N-isopropil-N-metilpropionamida.

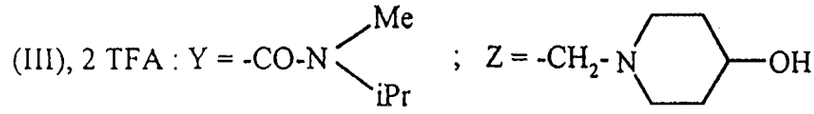
Se agrega a una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 2.15 y 0,214 g de N-metilciclopentilamina en 10 ml de 1,2-dicloroetano, 0,164 ml de AcOH luego 0,456 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se evapora el solvente al vacío. Se retoma el residuo en AcOEt, se extrae con tampón pH = 4, se lava la fase acuosa ácida con AcOEt, se alcaliniza la fase ácida por agregado de una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,31 g del producto esperado.

B) Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-(N-ciclopentil-N-metilaminometil) fenil]-N-isopropil-N-metilpropionamida.

Se deja 2 horas bajo agitación a TA una mezcla de 0,309 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de TFA en 10 ml de DCM. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante. Se obtiene el producto obtenido que se utiliza tal cual en el ejemplo 36.

Preparación 2.17

Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-(4-hidroxipiperid-1-ilmetil)fenil]-N-isopropil-N-metilpropionamida.



B) 2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(4-hidroxipiperid-1-ilmetil) fenil]-N-isopropil-N-metilpropionamida.

Se agrega a una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 2.15 y 0,146 g de 4-hidroxipiperidina en 10 ml de 1,2-dicloroetano, 0,164 ml de AcOH luego 0,456 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se deja 24 horas bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,622 g del producto esperado.

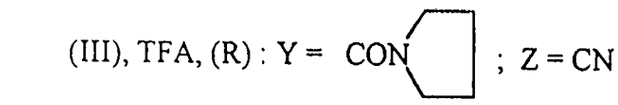
B) Ditrifluoroacetato de 2-amino-3-[4-(4-hidroxipiperid-1-ilmetil) fenil]-N-isopropil-N-metilpropionamida.

Se deja 1 hora bajo agitación a TA una mezcla de 0,622 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de TFA en 10 ml de DCM. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual ulteriormente.

Preparación 2.18

372

Trifluoroacetato de (R) * 1-[2-Amino-3-(4-cianofenil)propionil]pirrolidina.



(III), TFA, (R) : Y = CON ; Z = CN

A) Éster etílico del ácido 2-(N-Boc)amino-3-(4-cianofenil)propiónico.

Se agregan progresivamente 26 g de Boc_2O en solución en 100 ml de DCM a una solución de 25,5 g del clorhidrato de éster etílico del ácido 2-amino-3-(4-cianofenil) propiónico y 13,9 ml de NEt_3 en 400 ml de DCM. Después de 6 horas de agitación a TA el medio reaccionante se lava con una solución $KHSO_4/K_2SO_4$, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl. Después de secar con Na_2SO_4 y de evaporar con DCM, el residuo se tritura en heptano para dar 29 g de polvo blanco.

B) Éster etílico del ácido (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cianofenil)propiónico.

Una mezcla de 24 g del producto obtenido en la etapa precedente y 8,4 g de $NaHCO_3$ en 900 ml de AcOEt y 500 ml H_2O se trata con 2 ml de Alcalase® durante 24 horas a TA. Las 2 fases se decantan; la fase AcOEt se lava nuevamente con 100 ml de una solución al 10 % de $NaHCO_3$ que se junta con la primera fase acuosa y la fase acuosa se vuelve a lavar con 100 ml de AcOEt juntas con la primera fase AcOEt.

La fase AcOEt así obtenida se seca con Na_2SO_4 luego se evapora a seco; Se obtienen 12,45 g de compuesto B.

$\alpha_D^{25} = +8,8^\circ$ (c = 1; MeOH)

C) Ácido (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cianofenil) propiónico.

Se agrega a 12,18 g del compuesto B en solución en 180 ml de MeOH, 43 ml de solución NaOH 1N y se agita 1 hora a TA. Después se agrega 43 ml de solución HCl 1N y se evapora 150 ml de metanol luego se retoma con AcOEt, y se lava con agua, después con una solución saturada de NaCl. Se obtienen 11 g de compuesto esperado, previa cristalización con una mezcla Et_2O/heptano.

$\alpha_D^{25} = -9,5^\circ$ (c = 1; MeOH)

D) Éster de N-hidroxisuccinimida del ácido (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cianofenil)propiónico.

A 10 g del ácido obtenido anteriormente disuelto en 10 ml de dioxano, se agrega 4,2 g de NSuOH luego en 20 minutos se agrega 8,62 g de DCC disueltos en 30 ml de dioxano. Después de 1 noche de agitación a TA la DCU formada se

filtra, lava con dioxano. el filtrat se evapora a seco y el residuo se tritura en éter para dar un sólido que se filtra y seca. Se obtienen 12,09 g del compuesto esperado.

α_D^{25} = +27,1° (c = 1; MeOH)

E) (R) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cianofenil)propionil]pirrolidina.

A 11,6 g del compuesto obtenido en la etapa anterior disuelto en 150 ml de acetonitrilo más 20 ml de DMF se agrega en 10 minutos 2,6 ml de pirrolidina disuelta en 20 ml de acetonitrilo. Después de 1 noche de agitación a TA, se elimina un poco de insoluble y se concentra el filtrado al vacío. Se retoma el residuo con AcOEt y se lava con una solución $KHSO_4/K_2SO_4$, una solución saturada de $NaHCO_3$, una solución saturada de NaCl; después de secar con Na_2SO_4 se evapora ell AcOEt al vacío y se tritura el residuo en éter. Se obtienen 9,3 g del compuesto esperado en forma de sólido blanco.

α_D^{25} = -29,2° (c = 1; MeOH)

F) Trifluoroacetato de (R) 1-[2-Amino-3-(4-cianofenil)propionil]pirrolidina, trifluoroacetato.

Se agitan 8,7 g del producto obtenido en la etapa precedente 35 minutos en una mezcla de 50 ml de DCM y 50 ml de TFA. Después de evaporar a seco, se retoma el residuo en isopropanol y se evapora nuevamente a seco; se obtienen 8,67 g del compuesto esperado en forma sólida.

$\alpha_D^{25} = -46^{\circ}$ (c = 1; MeOH)

Preparación 2.19

Trifluoroacetato de (R) 2-amino-3-(4-diisopropilaminometilfenil)-N-isopropil-N-metilpropionamida.

(III), 2TFA, (R) : Y = $CON\begin{matrix}Me\\iPr\end{matrix}$; Z = $CH_2\text{-}N\begin{matrix}iPr\\iPr\end{matrix}$

A) (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cianofenil)-N-isopropil-N-metilpropionamida.

Se colocan 2 g del ácido obtenido en la Preparación 2.18, etapa C en 20 ml de DCM en presencia de 750 µl de isopropilmetilamina, 1,26 ml de DIPEA y 3,2 g de BOP luego se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se concentra a seco, luego se extrae con AcOEt después se lava sucesivamente con agua, con una solución tampón de pH = 2, una solución saturada de $NaHCO_3$, una solución saturada de NaCl. Se obtienen 2,40 g del compuesto esperado.

B) (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-formilfenil)-N-isopropil-N-metilpropionamida.

Se colocan 2,4 g del compuesto de la etapa precedente en 130 ml de solvente constituido por una mezcla piridina/AcOH/agua (2/1/1; v/v/v); se agrega 2,45 g de Níquel de Raney y 12,12 g de $Na\ H_2\ PO_2$ luego se calienta a 55°C durante 3 horas. Se filtra sobre Célite y se concentra el filtrado. Se extrae por medio de AcOEt, luego se lava sucesivamente con agua, una solución tampón de pH = 2, una solución saturada de $NaHCO_3$, una solución saturada de NaCl. Después de la concentración y secado, el residuo se cromatografía sobre sílice y se procede a la elución con una mezcla DCM/MeOH (100/1; v/v). Se obtiene 1,60 g del compuesto esperado.

C) (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-diisopropilaminometil)-N-isopropil-N-metil propionamida.

Se deja bajo agitación durante 24 horas a TA, una mezcla que contiene 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 402 µl de diisopropilamina y 608 mg de $NaBH(OAc)_3$ en 20 ml de DCE. Se concentra a seco, se recupera con una mezcla agua/AcOEt luego se extrae con DCM y se lava con una solución saturada de NaCl. Se obtiene 0,296 g del compuesto esperado.

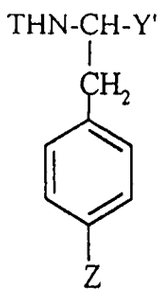
377

D) Trifluoroacetato de (R) 2-amino-3-(4-diisopropilaminometilfenil) -N-isopropil-N-metilpropionamida.

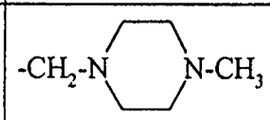
Se colocan 296 mg del compuesto de la etapa precedente en 5 ml de TFA y 10 ml de DCM y se deja bajo agitación 3 horas a TA. Se concentra a seco, se tritura en pentano se decanta, luego se recupera el aceite formado. El compuesto obtenido se utiliza bruto en el ejemplo 39.

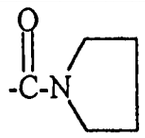
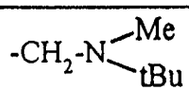
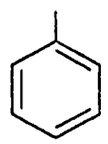
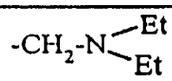
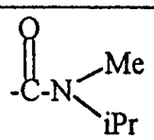
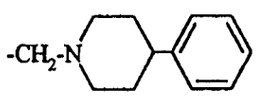
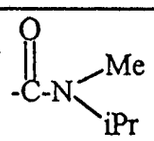
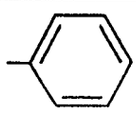
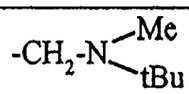
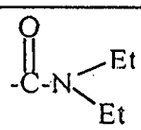
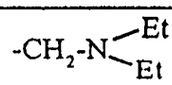
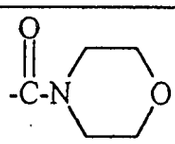
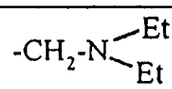
Operando de acuerdo con los métodos descriptos anteriormente, se preparan los compuestos de fórmula (III) descriptos en el siguiente cuadro V:

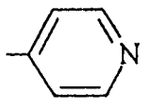
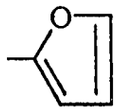
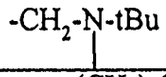
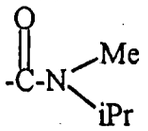
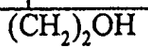
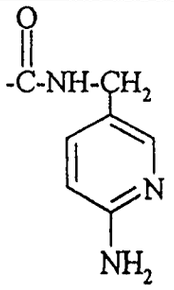
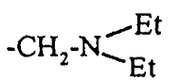
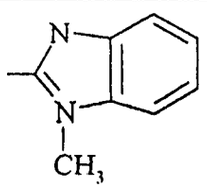
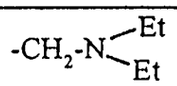
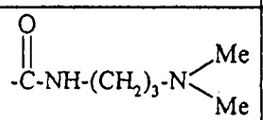
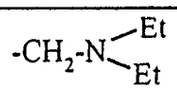
CUADRO V



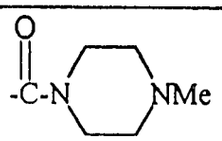
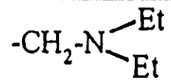
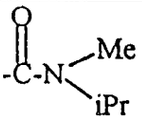
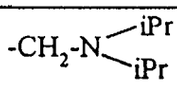
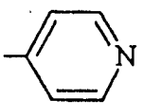
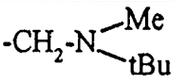
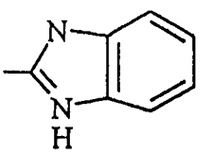
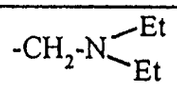
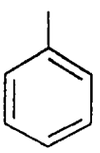
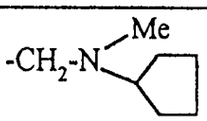
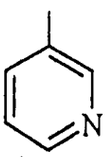
(III)' = (III) ou (XXXVII)

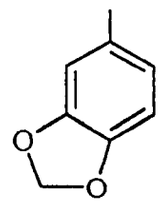
Preparación (pour SR)	T	Y'	Z	RMN o F°C
2.20 (146866A)	H	CO_2H		RMN

Preparación (pour SR)	T	Y'	Z	RMN o F°C
2.21 (148155) 2HCl	H			RMN
2.22 (148230)	Boc			68-70°C RMN
2.23 (148236A) 2HCl	H			170°C
2.24 (148300)	Boc			RMN
2.25 (148320A)	Boc			102°C RMN
2.26 (148468)	Boc			85°C
2.27 (148469)	Boc			75°C

Preparación (pour SR)	T	Y'	Z	RMN o F°C
2.28 (148473A) 2HCl	H		-CN	267°C
2.29 (148491)	H		-CN 	62°C RMN
2.30 (148538) 2HCl	H			
2.31 (148543)	Boc			RMN
2.32 (149260) (149259)	Boc			128-130°C RMN
2.33 (148744)	Boc			RMN

380

Preparación (pour SR)	T	Y'	Z	RMN o F°C
2.34 (148745)	Boc			RMN
2.35 (148762A) 2HCl	H			166°C
2.36 (148786A)	Boc			66-68°C RMN
2.37 (149011)	Boc			99-102°C RMN
2.38 (149034A)	Boc			RMN
2.39 (149171A)	H		-CN	92°C

Preparación (pour SR)	T	Y'	Z	RMN o F°C
2.40 (149207A)	H		-CN	

Preparación 2.20: RMN (DMSO + TFA): 2,8 ppm: s: 3H; 3,1 ppm: mt: 2H; 3,5 ppm: m: 8H; 4,2 ppm: t: 1H; 4,4 ppm: s: 2H; 7,35 ppm: d: 2H; 7,6 ppm: d: 2H.

Preparación 2.21: RMN: 1,25 ppm: s: 9H; 1,40-1,65 ppm: m: 4H; 2,40-4,60 ppm: mt: 10H; 7,10-7,60 ppm: mt: 4H.

Preparación 2.22: RMN: 0,85-1,00 ppm: t: 6H; 1,20 ppm: s: 9H; 2,30-4,30 ppm: m: 8H; 4,70 ppm: qd: 1H; 7,10-7,75 ppm: m: 10H.

Preparación 2.24: RMN (DMSO + TFA): 1,0 ppm: mt: 6H; 1,2 ppm: s: 9H; 1,8 ppm: m: 14H; 2,6 ppm: d: 3H; 3,0 ppm: m: 6H; 4,1-4,7 ppm : m: 4H; 7,3 ppm: q: 4H.

Preparación 2.25: RMN: 1,0 ppm: s: 9H; 1,2 ppm: s: 9H; 1,9 ppm: s: 3H; 2,8 ppm: d: 2H; 3,4 ppm: s: 2H; 4,6 ppm : mt: 1H; 7,0-7,3 ppm: mt: 9H; 7,4 ppm: d: 1H.

Preparación 2.29: RMN: 2,9 ppm: mt: 2H; 4,0 ppm: t: 1H; 6,1 ppm : d: 1H; 6,3 ppm: d: 1H; 7,3 ppm: d: 2H; 7,5 ppm: s: 1H; 7,6 ppm: d: 2H.

382

Preparación 2.31: RMN: 0,85 ppm: t: 6H; 1,20 ppm: s: 9H; 2,40-4,30 ppm: m: 11H; 6,90-8,05 ppm: m: 9H.

Preparación 2.32: RMN: 0,90 ppm: t: 6H; 1,20 ppm: s: 9H; 2,40 ppm: qd: 4H; 3,20-3,70 ppm: mt: 7H; 5,10 ppm: qd: 1H; 7,10-7,70 ppm: mt: 9H.

Preparación 2.33: RMN (DMSO + TFA): 1,15 ppm: t: 6H; 1,20 ppm: s: 9H; 1,60-1,80 ppm: mt: 2H; 2,70-4,40 ppm: m: 19H; 7,25-7,45 ppm: mt: 4H.

Preparación 2.34: RMN (DMSO + TFA): 1,10 ppm: t: 6H; 1,20 ppm: s: 9H; 2,60-4,60 ppm: m: 20H; 7,20-7,45 ppm: mt: 4H.

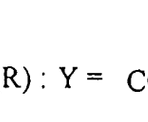
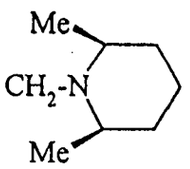
Preparación 2.36: RMN: 1,00 ppm: s: 9H; 1,15 ppm: s: 9H; 2,70-4,60 ppm: m: 8H; 7,00-8,40 ppm: m: 9H.

Preparación 2.37: RMN: 0,90 ppm: t: 6H; 1,20 ppm: s: 9H; 2,35 ppm: qd: 4H; 2,80-3,40 ppm: m: 4H; 4,80-5,00 ppm: mt: 1H; 7,00-7,50 ppm: m: 9H; 12,1 ppm: sa: 1H.

Preparación 2.38: RMN: 1,2 ppm: s: 9H; 1,2-1,8 ppm: m: 8H; 1,9 ppm: s: 3H; 2,6 ppm: mt: 1H; 2,8 ppm: d: 2H; 3,3 ppm: s: 2H; 4,6 ppm: mt: 1H; 7,0-7,2 ppm: mt: 9H; 7,4 ppm: d: 1H.

Preparación 2.41

(R) 2-Amino-3-(4-((2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil-N-isopropil-N-metilpropanamida, 2TFA.

(III), (R) : Y =  ; Z = 

A)

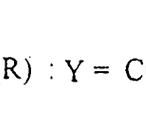
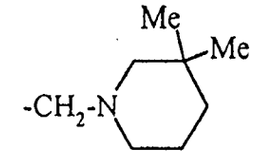
Se deja bajo agitación durante 48 horas a TA una mezcla que contiene 500 mg del compuesto descripto en la Preparación 2.19, etapa B, 390 µl de (cis) 2,6-dimetilpiperidina y 608 mg de $NaBH(OAc)_3$. Se concentra a seco el medio, luego se diluye por medio de 30 ml de AcOEt y se extrae con una solución tampón pH = 4. Se extrae la fase acuosa por DCM luego se lava con una solución de $NaHCO_3$ saturado después con una solución de NaCl saturado. Se obtienen 411 mg del compuesto esperado.

B)

Se deja bajo agitación a TA durante 4 horas 411 mg del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de TFA en 10 ml de DCM. Se concentra a seco, luego se tritura en una mezcla pentano/éter. Después de la decantacón y secado, se obtiene 0,480 g del compuesto esperado en forma de aceite.

Preparación 2.42

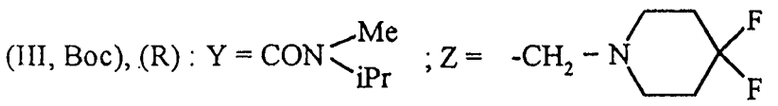
(R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-((3,3-dimetil-1-piperidinil)metilfenil)-N-isopropil)-N-metilpropanamida.

(III, Boc), (R) : Y =  ; R_5 = 

Se colocan 497 mg del compuesto descripto en la Preparación 2.19, etapa B, en 10 ml de DCE y se agregan 165 µl de AcOH y 455 mg de $NaBH(OAc)_3$. Después de una noche bajo agitación a TA, se concentra el medio reaccionante, luego se recupera con $Et2O/H_2O$ y se extrae con un tampón pH = 4. Las fases acuosas se basifican a pH = 8 por medio de lejía sódica, después se extrae con DCM y se lava con una solución saturada de NaCl. Se obtiene 0,168 g del compuesto esperado.

Preparación 2.43

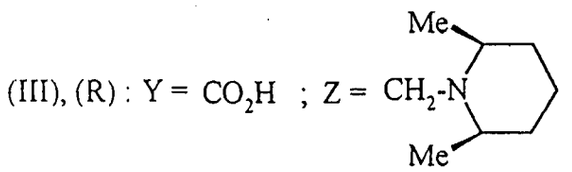
(R) 2-(N,Boc)amino-3-(4-((4,4-difluoro-1-piperidinil) metil) fenil-N-isopropil-N-metilpropanamida.



Ese compuesto se prepara tal como se describe en la Preparación 2.41 a partir del compuesto de la Preparación 2.19, etapa B y de la 4,4-difluoropiperidina.

Preparación 2.44

Ácido 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-((2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil) propanoico.



Ese compuesto se prepara de acuerdo con los Esquemas 9 y 10.

A) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-formilfenil)propanoato de etilo.

Se colocan 4 g del compuesto de la Preparación 2.18, etapa B bajo argón en 300 ml de una mezcla piridina/AcOH/H_2O (2/1/1; v/v/v). Se trata con 5 g de Níquel de Raney y 30 g de NaH_2PO_2, H_2O durante 6 horas a 55°C. Se filtra sobre célite®, luego se concentra. Se vuelve a tomar con AcOEt y se lava con H_2O, $KHSO_4$ al 5 %, H_2O, una solución saturada de $NaHCO_3$, una solución saturada de NaCl, puis se seca y concentra. Se obtienen 3,91 g del producto esperado en forma de aceite.

RMN: 1,2: t: 3H; 1,4: s: 9H; 2,9-3,2: mt: 2H; 4,0-4,4: mt: 3H; 7,4: d: 1H; 7,55: d: 2H; 7,9: d: 2H; 10,0: s: 1H.

B) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-((2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil propanoato de etilo.

Se colocan 3,9 g del compuesto obtenido en la etapa B en 30 ml de dicloroetano y se trata por medio de 6,7 g de $NaHB(OAc)_3$ y 4 ml de (cis)-2,6-dimetilpiperidina durante 24 horas a TA. Se concentra, se recupera con éter, luego se extrae con $KHSO_4$ al 5 % después con agua. Las fases acuosas se basifican a pH = 8 por adición de $NaHCO_3$, Se extrae con DCM, se seca y concentra y se obtienen 3 g del producto esperado en forma de aceite.

RMN: 0,9: d: 6H; 1,0: t: 3H; 1,05-1,8: mt: 15H; 2,3: m: 2H; 2,6-2,9: mt: 2H; 3,6: s: 2H; 2,9-4,1: mt: 3H; 7,0-7,2: mt: 5H.

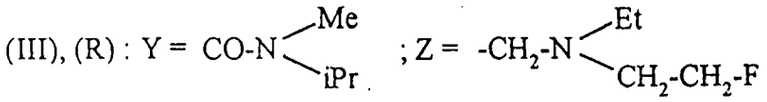
C) (R) Ácido 2-(N-Boc)amino-3-(4-((2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil) propanoico.

Se colocan 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de MeOH y 20 ml de dioxano, luego se agrega gota a gota 7,5 ml de NaOH 1N y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se agrega 7,5 ml de HCl 1N luego se concentra a seco. Se efectúa una destilación azeotrópica con EtOH absoluto y el tolueno. Se retoma con DCM, se seca y filtra para obtener 2,7 g del compuesto esperado en forma de una espuma seca.

RMN: 0,9: d: 6H; 1,0-1,4: mt: 15H; 2,4: m: 2H; 2,6-3,0: mt: 2H; 3,65: s: 2H; 4,0: m: 1H; 7,0: d: 1H; 7,2: d: 2H.

Preparación 2.45

2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-(((2-fluoroetil)-(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida.



Ese compuesto se prepara de acuerdo con el Esquema 9 bis (etapa b) de la descripción anterior.

A) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-(((etilamino)metil) fenil)-N-isopropil-N-metil)propanamida.

Se colocan 520 mg de 2-(R), 2-(N-Boc)-3-(4-formilfenil)-N-isopropil-N-metil propanamida en 20 ml de DCE y se trata por medio de 3 ml de etanolamina y 633 mg de $NaHB(OAc)_3$ más, 1 ml de AcOH durante una noche a TA. Se concentra luego se retoma con una mezcla agua/éter. La fase acuosa se basifica a pH = 8 por $NaHCO_3$ luego se extrae con DCM. Se obtienen 350 mg del compuesto esperado en forma de aceite. El espectro de RMN guarda conformidad con la estructura del compuesto.

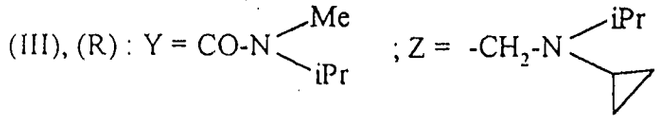
B)

Se disuelven 310 mg del compuesto de la etapa precedente en DMF (10 ml) y se trata con 2-fluoro-1-yodoetano (143 mg) en presencia de K_2CO_3 (114 mg) durante 48 horas a TA. La reacción se concentra, se retoma con AcOEt, se extrae por medio de H_2O luego $KHSO_4$ al 5 %. La fase acuosa se basifica a pH = 8 por $NaHCO_3$ luego se extrae con CH_2Cl_2. Se obtienen 115 mg del producto esperado en forma de aceite.

RMN

Preparación 2.46

2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-(((ciclopropil)(isopropil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metil)propanamida.



Ese compuesto se prepara de acuerdo con el Esquema 9 bis (etapa c).

A) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-((ciclopropilamino)metil) fenil)-N-isopropil-N-metil)propanamida.

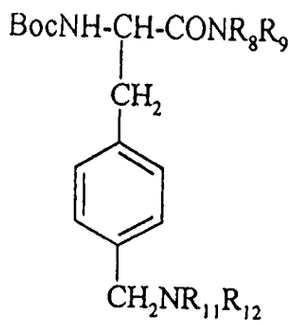
Ese compuesto se obtiene haciendo reaccionar ciclopropilamina con 2-(R), 2-(N-Boc)-3-(4-formilfenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa A de la Preparación anterior.

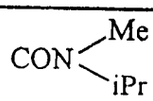
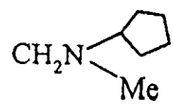
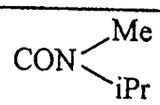
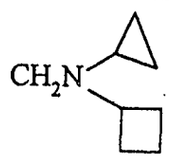
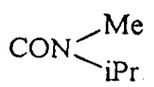
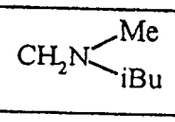
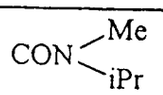
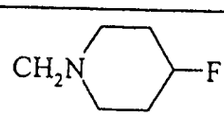
B) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-(((ciclopropil) (isopropil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metil) propanamida.

Se colocan 220 mg del compuesto de la etapa precedente y 125 µl de acetona en 10 ml de DCE y se trata por medio de 180 mg de $NaHB(OAc)_3$ durante 24 horas a TA. Se concentra, se retoma con éter luego se extrae con una solución de $KHSO_4$ al 5 % luego H_2O. Las fases acuosas se basifican a pH = 8 por $NaHCO_3$ luego se extrae con DCM y se seca. Se obtienen 105 mg del compuesto esperado en forma de aceite.

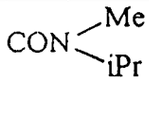
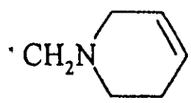
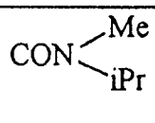
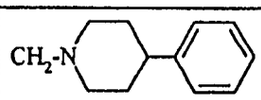
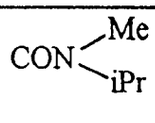
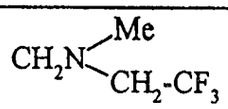
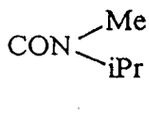
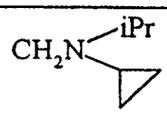
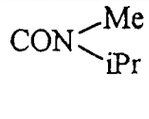
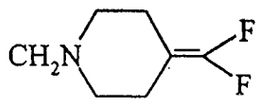
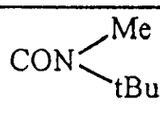
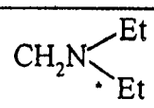
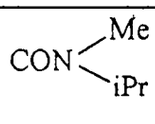
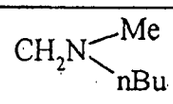
Operando de acuerdo con las Preparaciones descriptas anteriormente, se preparan los compuestos intermediarios descriptos en el siguiente cuadro. (Se indica en la columna de la derecha el procedimiento de reacción utilizado para la Preparación).

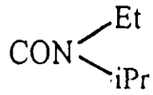
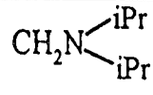
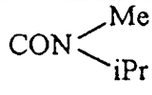
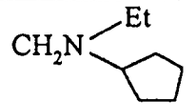
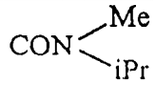
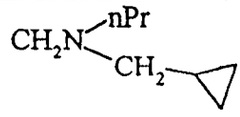
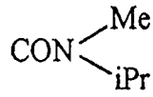
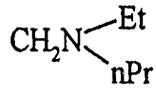
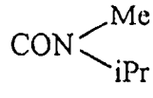
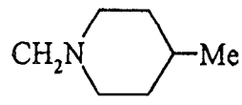
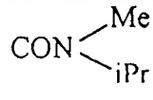
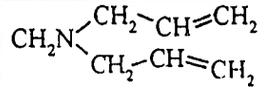
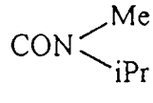
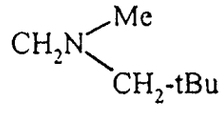
CUADRO VI

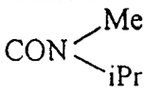
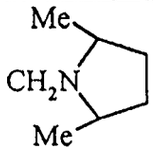
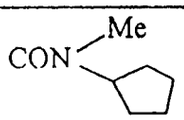
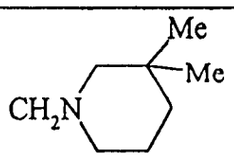
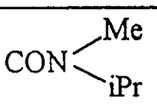
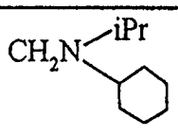
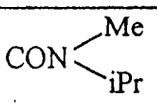
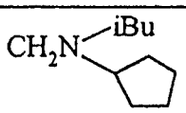
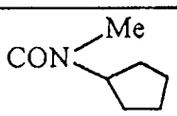
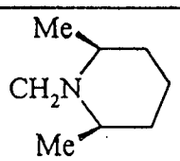
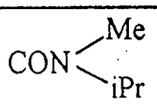
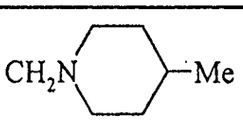
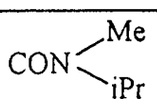
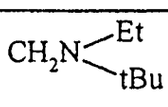


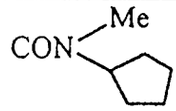
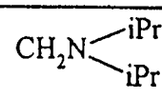
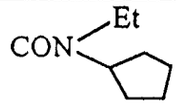
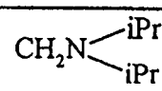
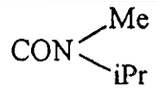
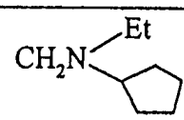
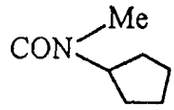
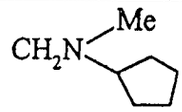
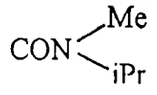
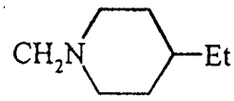
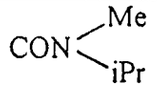
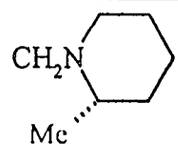
Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	F°C o RMN	Procedimiento
2.47 (R)			RMN	a
2.48			RMN	a
2.49			RMN	a
2.50			RMN	a

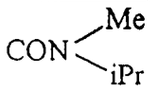
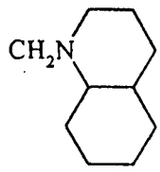
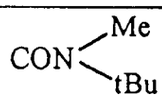
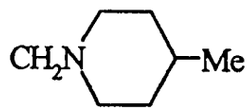
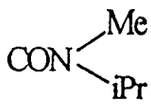
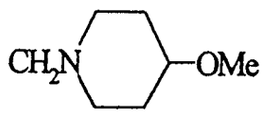
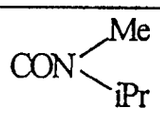
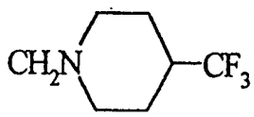
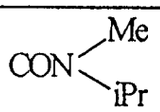
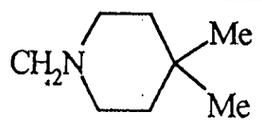
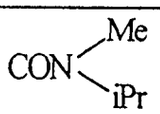
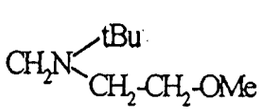
390

Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	F ó C o RMN	Procedimiento
2.51			RMN	a
2.52 (R)			RMN	a
2.53			RMN	c
2.54 (R)			utilizado bruto	c
2.55 (R)			RMN	a
2.56			utilizado bruto	a
2.57			RMN	a

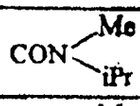
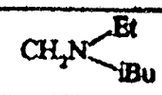
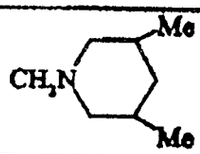
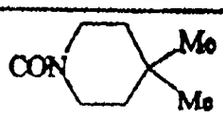
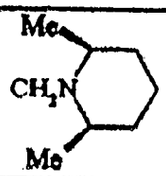
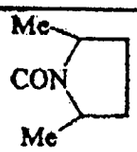
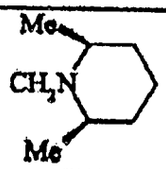
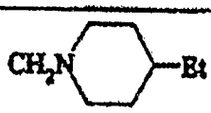
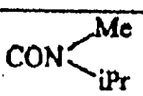
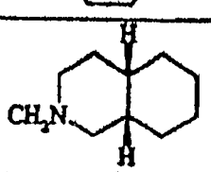
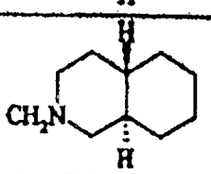
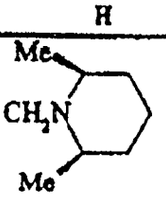
Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	F.C. o RMN	Procedimiento
2.58			RMN	d
2.59			RMN	a
2.60			RMN	a
2.61			RMN	a
2.62			RMN	a
2.63			RMN	a
2.64			RMN	a

Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	F.C. o RMN	Procedimiento
2.65 (R)			RMN	a
2.66 (R)			RMN	d
2.67			RMN	a
2.68			RMN	c
2.69 (R)			RMN	a
2.70 (R)			RMN	a
2.71			RMN	a

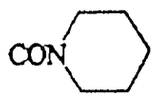
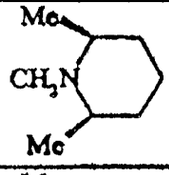
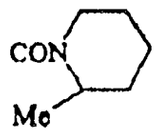
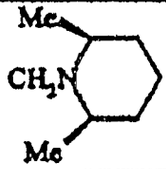
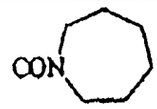
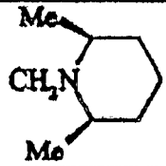
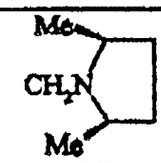
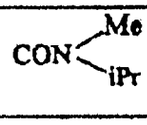
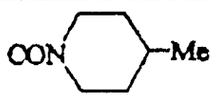
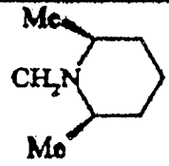
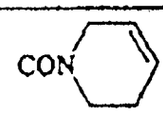
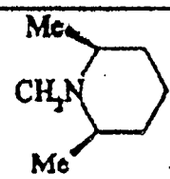
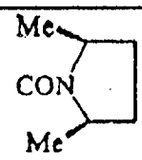
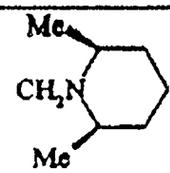
Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	F°C o RMN	Procedimiento
2.72 (R)			RMN	a
2.73			RMN	d
2.74 (R)			RMN	d
2.75 (R)			RMN	d
2.76			RMN	a
2.77 (R)			RMN	a

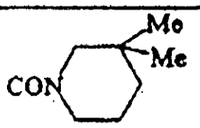
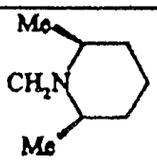
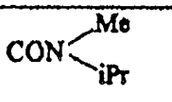
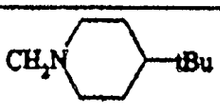
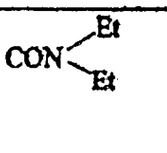
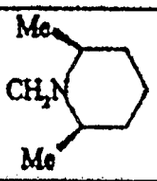
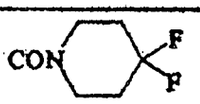
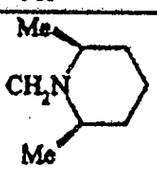
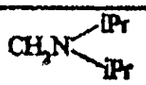
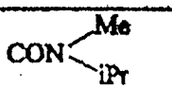
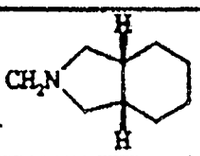
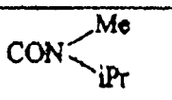
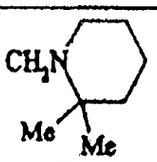
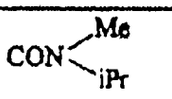
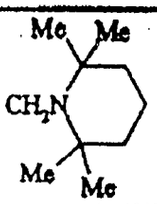
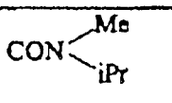
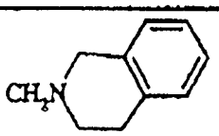
Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	F°C o RMN	Procedimiento
2.78			RMN	a
2.79			RMN	a
2.80			RMN	a
2.81 (R)			RMN	a
2.82			103 °C	a
2.83 (R)			bruto	d

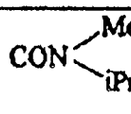
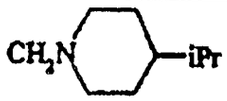
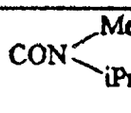
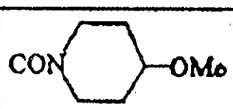
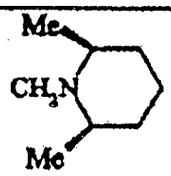
395

Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	F°C ou RMN	Procedimiento
2.84			RMN	a
2.85			RMN	a
2.86 (R)			RMN	a
2.87			bruto	d
2.88			130°C	d
2.89 (R)			RMN	a
2.90 (R)			RMN	a
2.91 (R)			utilizado bruto	a
2.92 (R)			RMN	d

396

Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	F°C ou RMN	Procedimiento
2.93 (R)			RMN	d
2.94 (R)			RMN	d
2.95 (R)			RMN	d
2.96 (R)			RMN	d
2.97 (R)			RMN	a
2.98 (R)			RMN	d
2.99 (R)			RMN	d
2.100 (R)			152°C	d

Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	P°C o RMN	Procedimiento
2.101 (R)			RMN	d
2.102 (R)			RMN	a
2.103 (R)			RMN	d
2.104 (R)			120°C	a
2.105 (R)			RMN	a
2.106			RMN	a
2.107 (R)			RMN	a
2.108			RMN	a
2.109 (R)			RMN	a

Preparaciones (estereoquímica)	$CONR_8R_9$	$-CH_2NR_{11}R_{12}$	F°C ou RMN	Procedimiento
2.110 (R)			RMN	a
2.111 (R)			RMN	a
2.112 (R)			RMN	a

a) Ese compuesto se prepara a partir de un compuesto (III) en el cual Z = CN y Y = $CONR_8R_9$, utilizando el procedimiento descripto en el Esquema 9 para obtener Z = $CH_2NR_{11}R_{12}$.

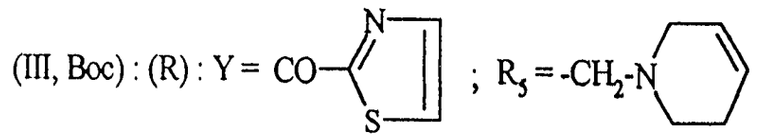
b) Ese compuesto se prepara a partir de un compuesto (III) en el cual Z = CN y Y = $CONR_8R_9$, utilizando el procedimiento descripto en el Esquema 9bis (etapa b) para obtener Z = $CH_2NR_{11}R_{12}$.

c) Ese compuesto se prepara a partir de un compuesto (III) en el cual Z = CN y Y = $CONR_8R_9$, utilizando el procedimiento descripto en el Esquema 9bis (etapa c) para obtener Z = $CH_2NR_{11}R_{12}$.

d) Ese compuesto se prepara a partir de un compuesto (XXXVI) en el cual Y = CO_2R', utilizando el procedimiento descripto en el Esquema 10 para obtener el compuesto (III) con Y = $CONR_8R_9$.

Preparación 2.113

(R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-(3,6-dihidro)-1(2*H*)-piridinilmetil)fenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1-propanona.



A) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cianofenil)-N-metoxi-N-metilpropanamida.

Se mezclan 2 g de (N-Boc)-4-cianofenilalanina, 2,32 g de TBTU, 2,40 ml de DIPEA y 806 mg de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en 30 ml de DCM. Después de 24 horas bajo agitación a TA, se concentra a seco luego se extrae por medio de AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución tampón pH = 2, una solución saturada de $NaHCO_3$ luego una solución saturada de NaCl. El compuesto esperado cristaliza en una mezcla de éter isopropílico y de pentano (1,89 g).

B) 4-(2-(N-Boc)amino-3-oxo-3-(1,3-tiazol-2-il)propilo)benzonitrilo.

Se prepara una solución de 1,3-tiazole en 50 ml de THF a -78°C a la cual se agrega gota a gota, 9,57 ml de butil litio 2,5 M en hexano, luego el compuesto de la etapa

400

precedente disuelto en 25 ml de THF. Después de 1 hora bajo agitación a -78°C, se agrega 50 ml de solución tampón a pH = 2 y se agita nuevamente durante 1 hora a TA. El medio reaccionante se extrae por medio de AcOEt luego se lava la fase orgánica con un tampón pH = 2, después con una solución saturada de NaCl. Se evapora a seco luego se cromatografía el residuo sobre sílice y se procede a la elución con una mezcla heptano/acetona (8/2; v/v) para obtener 1,65 g del compuesto esperado.

C) 4-(2-(N-Boc)amino)-3-oxo-3-(1,3-tiazol-2-il)propil)benzaldehído.

Se coloca 1,65 g del compuesto de la etapa precedente, 3 g de Níquel de Raney y 14 g de NaH_2PO_2, H_2O en 100 ml de una mezcla de piridina/ácido acético/agua (2/1/1; v/v/v) y se calienta a 55°C durante 3 horas. Se elimina el Níquel por decantación, luego se concentra. El medio reaccionante se extrae por medio de AcOEt y después la fase orgánica se lava con un tampón pH = 2, una solución saturada de $NaHCO_3$, y una solución saturada de NaCl. Se evapora a seco, luego se cromatografía el residuo sobre sílice y se procede a la elución con una mezcla heptano/AcOEt (6/4; v/v) para dar 400 mg del compuesto esperado.

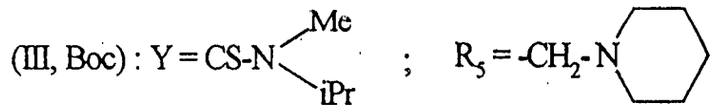
D) (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-(3,6-dihidro)-1(2*H*)-piridinilmetil)fenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)-1-propanona

401

Se colocan 400 mg del compuesto de la etapa precedente, 105 µl de 1,2,3,6-tetrahidro piridina y 3,65 mg de $NaBH(OAc)_3$ en 20 ml de DCE y se deja una noche a TA bajo agitación. Se concentra a seco, luego se retoma el residuo por medio de un tampón pH = 2 y se lava con éter. La fase ácida se extrae con DCM luego se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se obtiene 0,283 g del compuesto esperado.

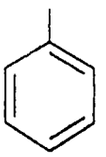
Preparación 2.114

2-(N-Boc)amino-N-isopropil-N-metil-3-(4-(1-piperidinilmetil)fenil) propanetioamida.



Se coloca 1,33 g del compuesto de la Preparación 2.15, etapa C en 40 ml de tolueno anhidro y se trata con 1,29 g de reactivo de Lawesson a 80°C, bajo argón, durante 4 horas. Se concentra el medio reaccionante, luego se cromatografía sobre sílice y se procede a la elución con una mezcla DCM/MeOH/NH_4OH (100/4/0,3; v/v/v) para obtener 0,185 g del compuesto esperado.

Preparación 3.1 SR 148861

(V) : R_2 =  ; $R_3 = H$; $Y = R_4 = -CON\begin{matrix}Me\\iPr\end{matrix}$; $Z = -CH_2N\begin{matrix}Et\\Et\end{matrix}$

A) Ácido 3-fenilaminopropiónico, TFA.

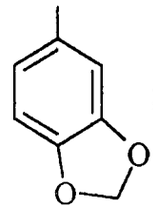
Se colocan 2 g de éster *tert*butílico del ácido 3-fenilaminopropiónico en 30 ml de TFA y 20 ml de CH_2Cl_2 y se deja 4 horas bajo agitación a TA, luego se concentra a seco.

B)

Se mezcla a 0°C en 30 ml de DCM, el compuesto obtenido en la etapa precedente con 3,80 g de 2-amino-3-(4-((dietilamino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida y 5,02 ml de TEA, se agrega 4 g de BOP luego se deja bajo agitación 4 horas a TA y se concentra a seco. Se extrae con éter, se lava con agua con una solución saturada de $NaHCO_3$ luego una solución saturada de NaCl. Se seca con sulfato de sodio luego se cromatografía sobre sílice y se procede a la elución con DCM/MeOH (95/5; v/v) + 3 ml de NH_4OH por litro de eluyente. Se obtiene 1,924 g del compuesto esperado.

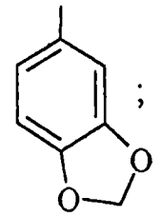
RMN (DMSO + TFA): 0,8-1,2 ppm: mt: 12H; 2,3-3,0 ppm: mt: 11H; 3,3 ppm: m: 2H; 4,0 ppm: mt: 1H; 4,2 ppm: s: 2H; 4,4 ppm: mt: 1H; 7,0-7,4 ppm: mt: 9H.

403

(V) : X = H ; R_2 = H ; R_3 =  ; Y = -CO-N(Me)(iPr) ; Z = -CH_2N(Et)(Et)

Preparación 3.2

A)

(IV) : X = Boc ; R_2 = H ; R_3 =  ; Y = -CO-N(Me)(iPr) ; Z = -CH_2N(Et)(Et)

Se coloca 1,11 g de ácido 3-(N-Boc)amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilpropiónico, 1,508 g de 2-amino-3-(4-(dietilaminoetil)fenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (Preparación 2.8), 1,60 g de BOP y 1,50 ml de TEA en 20 ml de DCM y se deja bajo agitación 2 horas a TA. Después de la concentración a seco, se retoma con AcOEt, se lava con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, luego una solución saturada de NaCl. Se seca con sulfato de sodio y concentra. Se tritura el residuo en pentano y se escurre el precipitado formado. Se cromatografía sobre sílice y se procede a la elución con una mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v) + 4 ml de NH_4OH

por litro de eluyente. Se obtiene 1,402 g del compuesto esperado.

B)

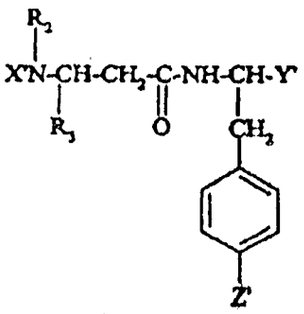
Se coloca 1,4 g del compuesto de la etapa precedente en 15 ml de TFA y 20 ml de DCM y se deja bajo agitación 2 horas a TA. Se concentra a seco, luego se retoma con DCM, se lava con una solución de NaOH 1N. Se seca con sulfato de sodio y se concentra. El aceite obtenido cristaliza en heladera.

RMN: 0,8-1,1 ppm: mt: 12H; 2,2-2,6 ppm: mt: 9H; 2,8 ppm: mt: 2H; 3,5 ppm: s: 2H; 4,1 ppm: t: 1H; 4,5-5,0 ppm: mt: 2H; 6,0 ppm: s: 2H; 6,8-7,3 ppm: mt: 7H; 8,5 ppm: mt: 1H.

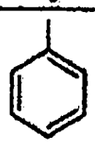
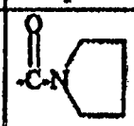
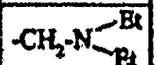
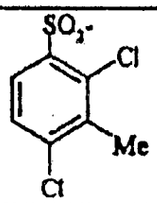
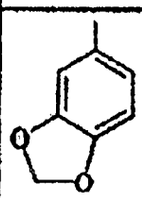
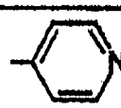
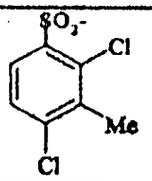
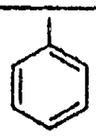
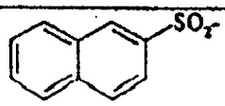
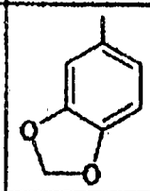
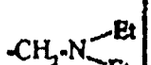
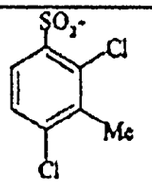
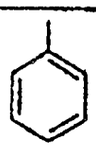
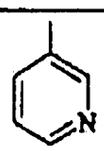
Operando tal como se describe en las Preparaciones 1, 2, 3 antedichas, se preparan los compuestos de fórmula (IV), (V) o (VII) que se presentan a continuación:

405

CUADRO VII



(IV) o (V) o (VII) o (IX)

Preparaciones	X'	R_2	R_3	Y'	Z'
3.3 2HCl	H	H			
3.4			H		CHO
3.5			H		CHO
3.6		H		CO_2H	
3.7			H		CHO

406

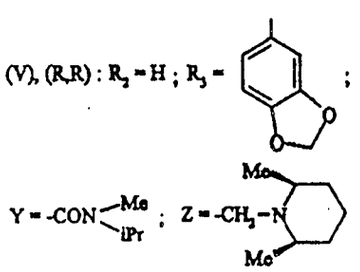
Preparación 3.3: RMN (DMSO + TFA): 1,2 ppm: mt: 6H; 1,6 ppm: m: 4H; 2,4-3,2 ppm: mt: 12H; 4,2 ppm: s: 2H; 4,5 ppm: mt: 2H; 7,0-7,5 ppm: mt: 9H.

Preparación 3.4: RMN: 2,2 ppm: t: 2H; 2,4 ppm: s: 3H; 2,8-3,1: mt: 2H; 3,7 ppm: t: 2H; 5,0 ppm: m: 1H; 5,9 ppm: s: 2H; 6,4: dd: 1H; 6,6 ppm: d: 1H; 6,7 ppm: d: 1H; .7,1-7,5 ppm: mt: 6H; 7,7 ppm: d: 2H; 8,4 ppm: mt: 3H; 9,9 ppm: s: 1H.

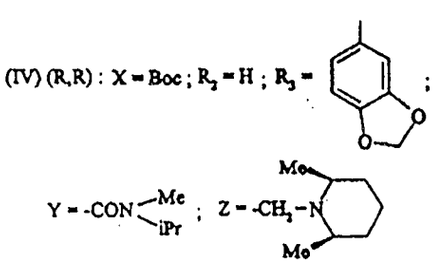
Preparación 3.5: RMN: 2,2 ppm: t: 2H; 2,4 ppm: s: 3H; 2,8-3,1 ppm: mt: 2H; 3,8 ppm: t: 2H; 5,0 ppm: mt: 1H; 6,1: d: 1H; 6,3 ppm: mt: 1H; 7,0-7,6 ppm: mt: 10H; 7,7 ppm: d: 2H; 8,3 ppm: d: 1H; 9,9 ppm: s: 1H.

Preparación 3.7: RMN: 2,2 ppm: t: 2H; 2,4 ppm: s: 3H; 2,7-3,1 ppm: mt: 2H; 3,8 ppm: t: 2H; 5,0 ppm: mt: 1H; .7,0-7,8 ppm: mt: 13H; 8,3-8,5 ppm: mt: 3H; 9,9 ppm: s: 1H.

Preparación 3.8



A)

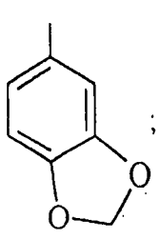


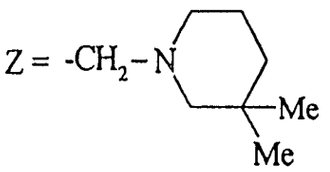
Se deja bajo agitación a TA durante 3 horas una mezcla que contiene 480 mg del compuesto de la Preparación 2.41, 259 mg del compuesto de la Preparación 1.13, 370 mg de BOP y 440 µl de DIPEA en 10 ml de DCM. Se concentra a seco el medio, luego se retoma con AcOEt, se lava con agua, se extrae con tampón pH = 2 luego se basifica la fase acuosa a pH = 8 con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrae con DCM luego se lava con una solución saturada de NaCl para obtener 0,437 g del compuesto esperado.

RMN: 0,5 a 1,6 ppm: m: 27H; 2,2 a 3,6 ppm: m: 10H; 3,8 a 5 ppm: m: 4H; 5,9 ppm: d: 2H; 6,6 a 7,3 ppm: m: 8H; 8,1 ppm: t: 1H.

B) Se deja bajo agitación 4 horas a TA 437 mg del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de TFA en 20 ml de DCM. Se concentra a seco, luego se cristaliza en una mezcla éter etílico/pentano. El residuo se retoma en una mezcla DCM/solución saturada/$NaHCO_3$; la fase orgánica se seca y se concentra al vacío a seco para obtener 343 mg del compuesto esperado.

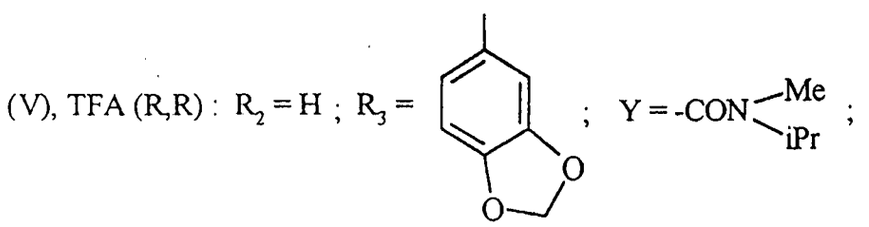
Preparación 3.9

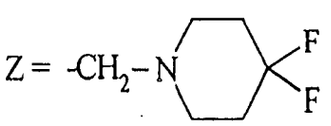
(IV), (R,R) : X = Boc : R_2 = H ; R_3 =  ; Y = -CON(Me)(iPr) ;



Se colocan 163 mg del compuesto obtenido en la Preparación 2.42 en 5 ml de DCM con 3 ml de TFA y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se concentra el medio, luego se tritura en iPr_2O y se decanta para recoger el aceite formado. El aceite formado se retoma en 10 ml de DCM luego se agrega 115 mg del compuesto de la Preparación 1.13, 170 mg de BOP y se mantiene a pH = 7 por adición de DIPEA. Después del tratamiento habitual, se obtiene 0,225 g del compuesto esperado, utilizado bruto en la etapa siguiente.

Preparación 3.10



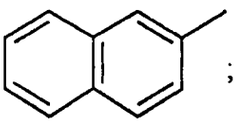
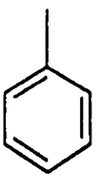


Ese compuesto se prepara de acuerdo con los métodos descriptos anteriormente a partir del compuesto de la Preparación 2.43 y del compuesto de la Preparación 1.13.

409

Ejemplo 1 SR 146120 A

Clorhidrato de N-[1-(4-aminometilbencil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

(I), HCl : R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

R_4 = -CO-  ; R_5 = $-CH_2NH_2$

A) N-[1-(4-cianobencil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida

Se agrega a una mezcla de 0,715 g del compuesto de la Preparación 2.1 en 15 ml de acetonitrilo, 0,25 ml de trietilamina luego 0,71 g del compuesto de la Preparación 1.1 y 0,45 g de DCC y se deja 5 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se retoma el residuo en acetona, se filtra la DCU y se concentra el filtrado al vacío. Se tritura el residuo en éter, luego se decanta el solvente (varias veces). Se obtiene 0,61 g del producto esperado previo secado al vacío sobre P_2O_5, F = 195 - 200° C.

RMN: δ (ppm) : 1,40-1,70 : m : 4H ; 2,30-3,40 : m : 8H ; 4,40-4,60 : m : y 4,60-4,70 : m : 2H ; 6,75-8,15 : m : 16H.

410

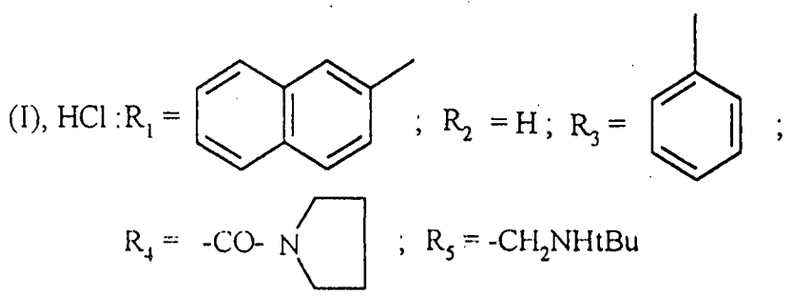
B) Clorhidrato de N-[1-(4-aminometilbenzil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

Se disuelve 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 4,5 ml de amoníaco concentrado, 20 ml de MeOH, 5 ml de dioxano y 20 ml de tolueno, se agrega 0,9 g de níquel de Raney® e hidrógeno a 50°C y eseto bajo una presión de 50 bares durante 7 horas. Se filtra el catalizador sobre Célite®, se lava con una solución MeOH/cloroformo y se concentra el filtrado al vacío. Se retoma el residuo con éter y se escurre el precipitado formado. Se retoma el producto obtenido en éter clorhídrico, se escurre el precipitado formado y se seca. Se obtiene 0,85 g del producto esperado.

MH^+ = 585

EJEMPLO 2 SR 148018 A

Clorhidrato de N-[1-[4-(*tert*-butilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.



411

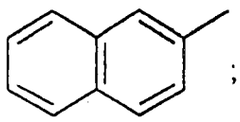
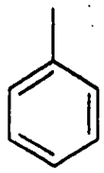
Se agrega a una mezcla de 1,06 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 en 15 ml de DMF, 1,46 ml de DIPEA luego 1,49 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.2 y 1,38 g de BOP y se deja 2 horas 30 minutos bajo agitación a TA manteniendo el pH = 6 por agregado de DIPEA. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con NaOH 0,2N, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla cloroformo/ MeOH/ NH_4OH (85/15/0,2; v/v/v). Se disuelve el producto obtenido en 10 ml de MeOH, se agrega 0,2 ml de HCl 10N y se concentra al vacío. Se cromatografía el residuo sobre Séphadex® LH20 y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH (60/40; v/v). Se obtiene 0,66 g del producto esperado.

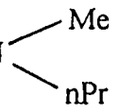
RMN: δ (ppm): 1,3: s: 9H; 1,5 - 1,9: m: 4H; 2,3 - 3,4: m: 8H; 3,95: d: 2H; 4,4 - 4,9: m: 2H; 6,8 - 8,6: m: 18H.

EJEMPLO 3 SR 148054

N-[1-[4-(N-propil-N-metilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

412

(I) : R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

R_4 = -CO-  ; R_5 = $-CH_2-N$ 

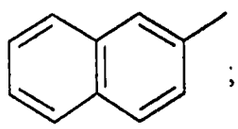
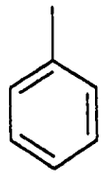
Se agrega a una mezcla de 0,39 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y 0,41 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.3 en 10 ml de DCM, 0,458 ml de trietilamina luego 0,533 g de BOP y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,3 g del producto esperado previa cristalización en éter.

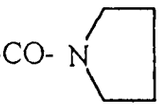
RMN: δ (ppm) : 0,75 t : 3H ; 1,2-1,7: m: 6H; 2,0 : s : 3H ; 2,15: t: 2H; 2,25-3,5: m: 10H; 4,1 a 4,8 : m : 2H ; 6,7 a 8,5 : m : 18H.

EJEMPLO 4 SR 147799

N-[1-[4-[N,N-bis(2-hidroxietil)aminometil]bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

413

(I) : R_1 =  ; R_2 = H ; R_3  ;

R_4 = -CO-  ; R_5 = $-CH_2-N(CH_2CH_2OH)_2$

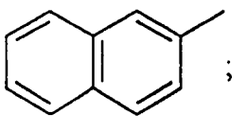
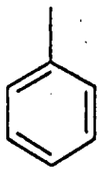
Se agrega a una mezcla del compuesto obtenido en la Preparación 2.4 en 15 ml de DMF, 1,3 ml de DIPEA luego 0,96 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y 1,33 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA manteniendo el pH = 6 por agregado de DIPEA. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con NaOH 0,5N, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH/ NH_4OH (90/10/0,2; v/v/v). Se cromatografía el producto obtenido sobre Séphadex® LH 20 y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH (60/40; v/v). Se obtiene 0,44 g de producto esperado.

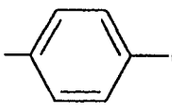
RMN: δ (ppm): 1,3 a 1,7: m: 4H; 2,2 a 3,6: m: 18H; 4,2 a 4,8: m: 4H; 6,8 a 8,4: m: 18H.

EJEMPLO 5 SR 147565

N-[1,2-bis[4-(dietilaminometil)fenil]etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

414

(I) : R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

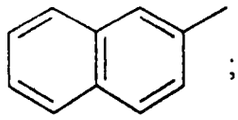
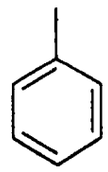
R_4 =  $-CH_2-N-(Et)_2$; R_5 = $-CH_2-N(Et)_2$

Se agrega a una mezcla de 0,82 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.5 en 10 ml de DMF, 0,8 ml de DIPEA luego 0,39 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y 0,53 g de BOP y se deja 1 hora 30 minutos bajo agitación a TA manteniendo el pH = 6 por agregado de DIPEA. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con NaOH 0,1N, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre Séphadex® LH 20 y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH (60/40; v/v). Se obtiene 0,32 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 0,85: t: 12H; 2,1 a 3,6: m: 16H; 4,4 a 4,9: m: 2H; 6,6 a 8,4: m: 22H.

EJEMPLO 6 SR 147758

N-[1-[4-(dietilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-[metil-(naftalen-2-sulfonil)amino]-3-fenilpropionamida.

(I) : R_1 =  ; R_2 = Me ; R_3 =  ;

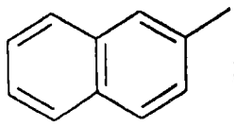
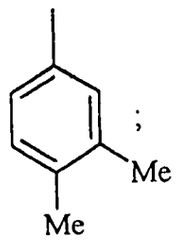
R_4 = -CO-  ; R_5 = $-CH_2-N(Et)_2$

Se agrega a una mezcla de 0,72 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.7 en 6 ml de DMF, 1 ml de DIPEA, luego 0,51 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.2 y 0,67 g de BOP y se deja 3 horas bajo agitación a TA manteniendo el pH = 6 por agregado de DIPEA. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con NaOH 0,5N, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH/NH_4OH (90/10/0,2; v/v/v). Se obtiene 0,27 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 0,95: t: 6H; 1,35 a 1,8: m: 4H; 2,1 a 3,6: m: 12H; 4,0 a 4,6: m: 3H; 5,55: mt: 1H; 6,8 a 8,6: m: 17H.

EJEMPLO 7 SR 148030 A

Clorhidrato de N-[2-[4-(dietilaminometil)fenil)-1-(N-isopropil-N-metilcarbamoil)etil]-3-(3,4-dimetilfenil)-3-(naftalen-2-sulfonilamino) propionamida.

(I), HCl : R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

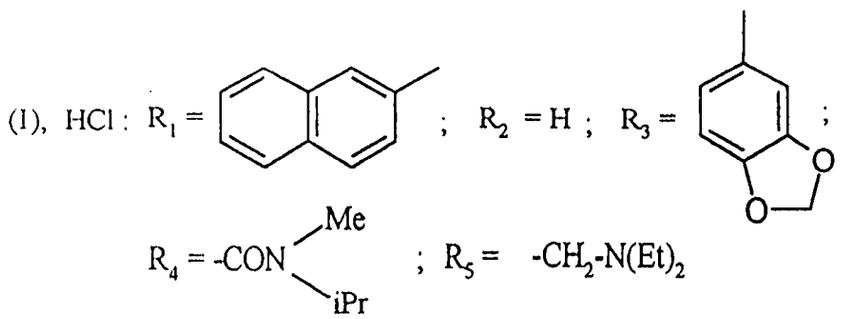
R_4 = -CON(Me)(iPr) ; R_5 = $-CH_2-N(Et)_2$

Se agrega a una mezcla de 0,288 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.4 y 0,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.8 en 15 ml de DCM y 3 ml de DMF, 0,312 ml de trietilamina luego 0,332 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica por medio deNaOH 1N, con agua y se concentra al vacío. Se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se disuelve el residuo en acetonitrilo, se acidifica a pH = 1 por agregado de éter clorhídrico, se diluye con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,263 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 0,6-1,3: m: 12H; 1,6-1,8: m: 6H; 2,3-3,2: m: 11H; 3,7-4,9: m: 5H; 6,4-8,4: m: 16H.

EJEMPLO 8 SR 147581 A

Clorhidrato de N-[2-[4-(dietilaminometil)fenil]-1-(N-isopropil-N-metilcarbamoil)etil]-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(naftalen-2-sulfonilamino) propionamida.

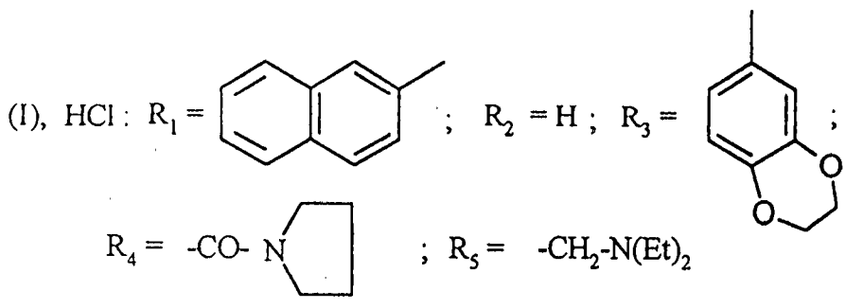


Se agrega a una mezcla de 0,95 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.7 y 1,27 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.8 en 10 ml de DCM, 0,996 ml de trietilamina y 1,16 g de BOP y se deja 3 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH (93/7; v/v). Se disuelve el producto obtenido en AcOEt, se acidifica a pH = 1 por agregado de éter clorhídrico y se concentra al vacío. Se obtiene 0,78 g del producto esperado previa cristalización en la mezcla AcOEt/éter iso.

RMN: δ (ppm): 0,6 a 1,4: m: 12H; 2,2 a 3,2: m: 11H; 3,7 a 5,0: m: 5H; 5,2 a 5,8: m: 2H; 6,2 a 8,5: m: 16H; 10,4: s: 1H.

EJEMPLO 9 SR 147835 A

Clorhidrato de N-[1-[4-(dietilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-3-(naftalen-2-sulfonilamino) propionamida.



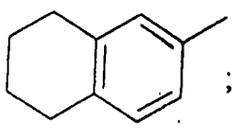
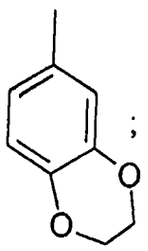
Se agrega a una mezcla de 0,494 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.8 y 0,450 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.7 en 10 ml de DCM, se agrega 0,497 ml de trietilamina y 0,529 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con agua, con NaOH 1N, con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se disuelve el producto obtenido en una mezcla propan-2-ol/acetonitrilo, se acidifica a pH = 1 por agregado de éter clorhídrico, se

diluye con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,280 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 1,2: mt: 6H; 1,4 a 1,8: m: 12H; 3,6 a 5,0: m: 8H; 6,1 a 8,4: m: 16H; 10,5: s: 1H.

Ejemplo 10 SR 148044 A

Clorhidrato de N-[2-[4-(dietilaminometil)fenil]-1-(N-isopropil-N-metilcarbamoil)etil]-3-(2,3-dihidrobenzo[1,4] dioxin-6-il)-3-(5,6,7,8-tetrahidro naftalen-2-sulfonilamino) propionamida.

(I), HCl : R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

R_4 = -CON(Me)(iPr) ; R_5 = $-CH_2-N(Et)_2$

Se agrega a una mezcla de 0,312 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.9 y 0,4 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.8 en 15 ml de DCM y 3 ml de DMF, 0,312 ml de trietilamina luego 0,332 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución tampón pH = 4, con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se disuelve el producto

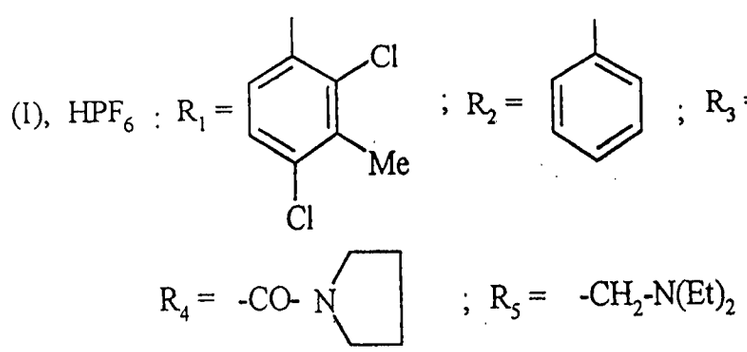
420

obtenido en AcOEt, se acidifica a pH = 1 por agregado de éter clorhídrico, se diluye con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,24 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 0,6-1,0: m: 6H; 1,05-1,35: m: 6H; 1,4 a 1,8: m: 4H; 2,2 a 3,1: m: 15H; 3,9-5,0: m: 9H; 6,2 a 8,4: m: 12H.

EJEMPLO 11 SR 147582 A

Hexafluorofosfato de N-[1-[4-(dietilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-[(2,4-dicloro-3-metilbenzenosulfonil)fenilamino] propionamida.

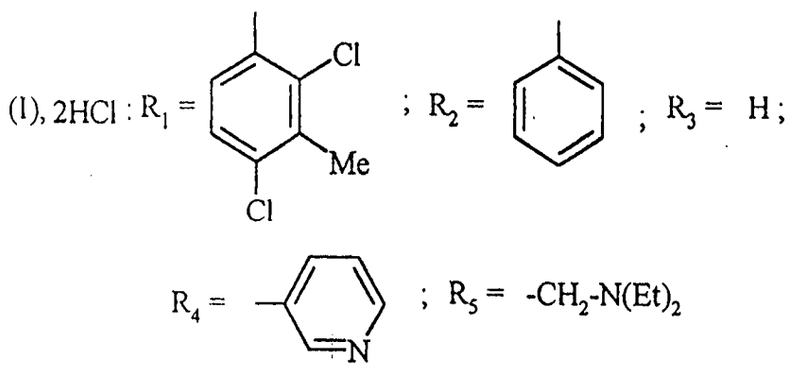


Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir de 0,46 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.7 y 0,475 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.10 en 10 ml de DCM y 0,511 ml de trietilamina, luego 0,595 g de BOP. Se obtiene 0,35 g del producto esperado previa cristalización en éter, F = 204-208°C.

RMN: δ (ppm): 1,05: t: 6H; 1,4 a 1,8: m: 4H; 2,2: t: 2H; 2,4: s: 3H; 2,5 a 3,5: m: 10 H; 3,6 a 4,6: m: 5H; 6,8 a 7,7: m: 11H; 8,3: d: 1H; 10,4: sa: 1H.

EJEMPLO 12 SR 147474 A

Diclorhidrato de N-[2-[4-(dietilaminometil)fenil]-1-(pirid-3-il)etil]-3-[(2,4-dicloro-3-metilbencenosulfonil) fenilamino] propionamida.



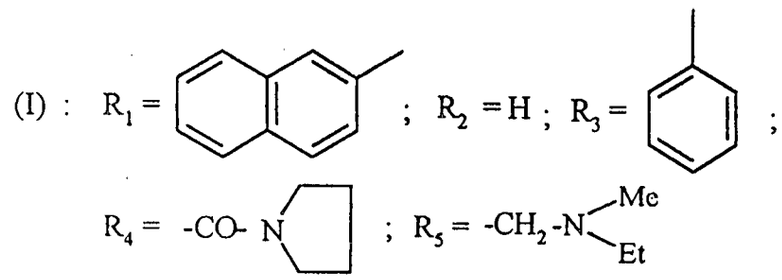
Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 8 a partir del compuesto bruto obtenido en la Preparación 2.10, 0,454 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.10 en 20 ml de DCM, 0,326 ml de trietilamina y 0,518 g de BOP. Se cromatografía el producto obtenido sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH/NH_4OH 2 % (95/5/0,5; v/v/v). Se disuelve el producto obtenido en AcOEt, se acidifica a pH = 1 por agregado de éter clorhídrico y se concentra al vacío. Se obtiene 0,5 g del producto esperado previa cristalización en la mezcla AcOEt/éter iso, F = 155°C (descomposición).

422

RMN: δ (ppm): 1,1: t: 6H; 2,2: mt: 2H; 2,4: s: 3H; 2,7 a 3,2: m: 6H; 3,8: t: 2H; 4,1: da: 2H; 5,1: qd: 1H; 6,8 a 9,0: m: 16H; 10,8: s: 1H;

EJEMPLO 13 SR 147609

N-[1-[4-(N-etil-N-metilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.



A) 3-[4-(N-etil-N-metilaminometil)fenil]-2-[3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionilamino] propionato de etilo.

Se agrega a una mezcla de 0,578 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y 0,430 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.11 en 10 ml de DCM, 0,791 g de BOP y 0,226 ml de trietilamina y se deja 3 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se

procede a la elución con el mezcla DCM/MeOH (100/4; v/v). Se obtiene 0,5 g del producto esperado.

B) Ácido 3-[4-(N-etil-N-metilaminometil)fenil]-2-[3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionilamino] propiónico.

Se agrega a una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de EtOH y 10 ml de dioxano, 1,7 ml de KOH 1N y se calienta a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar a TA, se agrega 1,7 ml de HCl 1N y concentre al vacío. Se retoma el residuo con EtOH y se vuelve a concentrar al vacío. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual.

C) N-[1-[4-(N-etil-N-metilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

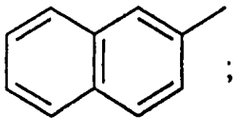
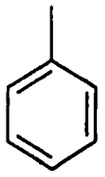
Se agrega a una mezcla del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,07 ml de pirrolidina en 10 ml de DMF, 0,403 g de BOP y 0,115 ml de trietilamina y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,4 g del producto esperado previa cristalización en éter iso.

424

RMN: δ (ppm): 1,1: t: 3H; 1,3 a 1,85: m: 4H; 2,1: s: 3H; 2,2 a 3,5: m: 12H; 4,2 a 5,0: m: 2H; 6,8 a 8,6: m: 18H.

EJEMPLO 14 SR 146935

N-[1-[4-(dietilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

(I) : R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

R_4 = -CO-  ; R_5 = $-CH_2-N(Et)_2$

A) 3-[4-(Dietilaminometil)fenil]-2-[3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionilamino]propionato de etilo.

Se deja 4 horas bajo agitación a TA una mezcla de 0,599 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.11, 0,368 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 2.7 y 0,184 ml de trietilamina en 10 ml de DMF. Después de la concentración al vacío de la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,715 g del producto esperado.

B) Ácido 3-[4-(dietilaminometil)fenil]-2-[3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionilamino] propiónico.

425

Se agrega a una mezcla de 0,715 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de EtOH y 10 ml de dioxano, 1,75 ml de KOH 1N y se calienta una noche a 60°C. Se agrega 1,75 ml de HCl 1N y se concentra al vacío. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual.

C) N-[1-[4-(dietilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

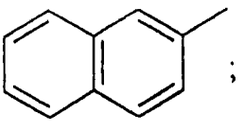
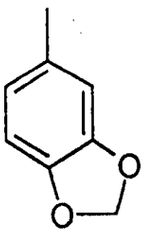
Se agrega a una mezcla del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,098 ml de pirrolidine en 10 ml de DMF, 0,161 ml de trietilamina y 0,515 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. se vierte la mezcla reaccionante en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,618 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 0,8 a 1,0: t: 6H; 1,3 a 1,7: m: 4H; 2,2 a 3,5: m: 14H; 4,1 a 4,8: m: 2H; 6,7 a 8,4: m: 18H.

EJEMPLO 15 SR 148028 A

Clorhidrato de N-[2-[4-(dietilaminometil)fenil]-1-(N-etil-N-isopropil carbamoil)etil]-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(naftalen-2-sulfonilamino) propionamida.

426

(I), HCl : R_1 =  ; R_2 = H; R_3 =  ;

R_4 = -CO-N(iPr)(Et) ; R_5 = $-CH_2-N(Et)_2$

A) 3-[4-(Dietilaminometil)fenil]-2-[3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-(benzo [1,3]dioxol-5-il)propionilamino]propionato de etilo.

Se agrega a una mezcla de 0,589 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.7 y 0,410 g del compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 2.7 en 10 ml de DMF, 0,652 g de BOP y 0,205 ml de trietilamina y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en una mezcla AcOEt/$NaHCO_3$ saturada, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,839 g del producto esperado.

B) Ácido 3-[4-(dietilaminometil)fenil]-2-[3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)propionilamino] propiónico.

Se agrega a una mezcla de 0,83 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 7 ml de MeOH, 7 ml de EtOH y 7 ml de dioxano, 1,9 ml de KOH 1N y se deja 4 horas bajo

agitación a TA. Se agrega 1,9 ml de HCl 1N y se concentra al vacío. Se retoma el residuo por medio de la mezcla EtOH/MeOH (50/50; v/v), se concentra al vacío, se retoma con tolueno y se concentra al vacío nuevamente. Se obtiene 1,204 g del producto esperado.

C) Clorhidrato de N-[2-[4-(dietilaminometil)fenil]-1-(N-etil-N-isopropil carbamoil)etil]-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(naftalen-2-sulfonilamino) propionamida.

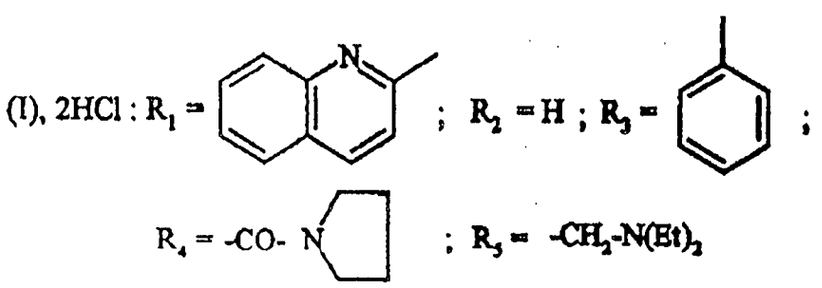
A una mezcla de 0,6 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,126 ml de N-etilisopropilamina en 15 ml de DCM, se agrega 0,46 g de hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio y 0,33 ml de DIPEA y se deja 24 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se extrae la fase orgánica con una solución tampón pH = 4, se alcaliniza la fase acuosa por agregado de una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v). Se disuelve el producto obtenido en AcOEt, se acidifica a pH = 1 por

agregado de éter clorhídrico, se diluye con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,058 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 0,6-1,4: m: 15H; 2,2-3,3: m : 10H ; 3,7-4,9: m: 5H; 5,3-5,8: m: 2H; 6,3- 8,5: m: 16H; 10,5:s: 1H.

EJEMPLO 16 SR 147472 A

Diclorhidrato de N-[1-[4-(dietilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-fenil-3-(quinoleín-2-sulfonilamino) propionamida.



A) 3-[4-(Dietilaminometil)fenil]-2-[3-fenil-3-(quinoleín-2-sulfonilamino)propionilamino] propionato de etilo.

Se agrega a una mezcla de 0,376 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.12 y 0,421 g del compuesto obtenido en

la etapa B de la Preparación 2.7 en 10 ml de DMF, 0,467 g de BOP luego 0,147 ml de trietilamina y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en una solución de $NaHCO_3$, se extrae con AcOEt, se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrae con HCl 1N, se alcaliniza la fase acuosa ácida por agregado de $NaHCO_3$ sólido, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,455 g del producto esperado.

B) Ácido 3-[4-(dietilaminometil)fenil]-2-[3-fenil-3-(quinoleín-2-sulfonilamino)propionilamino] propiónico.

Se agrega a una mezcla de 0,455 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 20 ml de EtOH y 5 ml de dioxano, 1,63 ml de NaOH 1N y se deja una noche bajo agitación a TA. Se agrega 1,63 ml de HCl 1N y se concentra al vacío. Se retoma el residuo con tolueno y se concentra nuevamente al vacío. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Diclorhidrato de N-[1-[4-(dietilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-fenil-3-(quinoleín-2-sulfonilamino) propionamida.

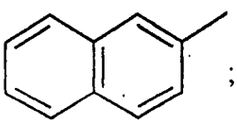
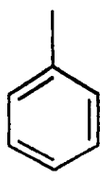
Se agrega a una mezcla del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,063 ml de pirrolidina en 10 ml de DMF, 0,103 ml de trietilamina luego 0,327 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reaccionante en una mezcla AcOEt/$NaHCO_3$ saturada, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se

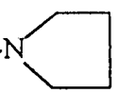
evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v) luego con la mezcla DCM/MeOH/NH_4OH (90/10/0,4; v/v/v). Se disuelve el producto obtenido en AcOEt, se acidifica a pH = 1 por agregado de éter clorhídrico, se diluye con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,086 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 1,0 a 1,9: m: 10H; 2,45 a 3,55: m: 12H; 4,0 a 5,0: m: 4H; 6,8 a 8,9: m: 17H; 10,1: s: 1H.

EJEMPLO 17 SR 147362 A

Clorhidrato de N-[1-[4-(etilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il) etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

(I), HCl : R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

R_4 = -CO-N  ; R_5 = $-CH_2$-NH-Et

A) N-[1-[4-formilbencil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

Se agrega a una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 1 y 40 ml de ácido fórmico al 75 %, 3 g de aleación aluminio/níquel y se calienta a reflujo

durante 2 horas. Se escurre en caliente un insoluble, se lava con MeOH y se concentra el filtrado al vacío. Se retoma el residuo con cloroformo, se escurre un insoluble, se lava con la mezcla MeOH/cloroformo y se concentra el filtrado al vacío. Se retoma el residuo con cloroformo, se filtra, se lava el filtrado con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtienen 2,4 g del producto esperado.

B) Clorhidrato de N-[1-[4-(etilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il) etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

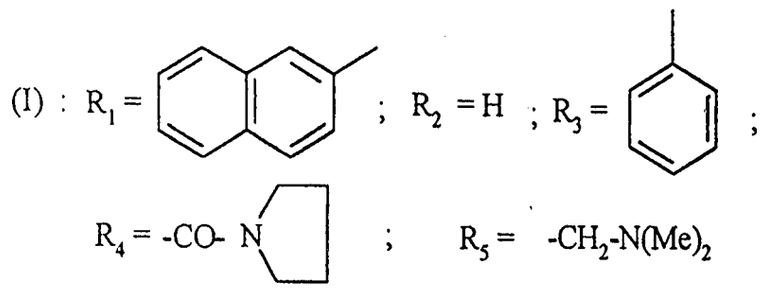
Se agrega a una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,057 g de cianoborohidruro de sodio, 0,077 g de clorhidrato de etilamina y 0,119 ml de trietilamina en 15 ml de MeOH, AcOH hasta pH = 5 y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución tampón $KHSO_4/K_2SO_4$, con una solución saturada de $NaHCO_3$, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH (90/10; v/v) luego DCM/MeOH/NH_4OH (90/10/0,4; v/v/v). Se disuelve el producto obtenido en AcOEt, se acidifica a pH = 1 por agregado de

éter clorhídrico, se diluye con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,112 g del producto esperado previa cristalización en la mezcla MeOH/éter.

RMN: δ (ppm): 1,0 a 1,9: m: 7H; 2,3 a 3,4: m: 10H; 4,0 s: 2H; 4,25 a 4,8: m: 2H; 6,6 a 8,2: m: 14H .

EJEMPLO 18 SR 147519

N-[1-[4-(dimetilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.



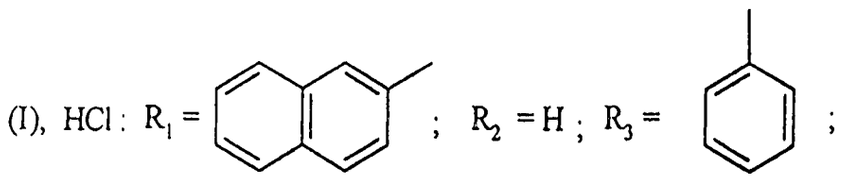
Se agrega a una solución de 0,830 g del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 17 en 10 ml de DCM, 1 ml de AcOH, 0,129 g de clorhidrato de dimetilamina luego, por porciones, 0,456 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se deja 18 horas bajo agitación a TA. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla cloroformo/MeOH (95/5; v/v). Se obtiene 0,52 g del producto esperado.

433

MH' 613

EJEMPLO 19 SR 147898 A

Clorhidrato de N-[1-[4-(azetidin-1-ilmetil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il) etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.





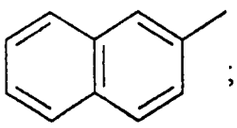
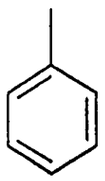
Se deja 1 hora bajo agitación a TA una mezcla de 0,489 g del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 17, y 0,086 g de clorhidrato de azetidina y 116 µl de TEA en 15 ml de MeOH. Después se agrega 0,072 ml de AcOH, se deja 15 minutos bajo agitación a TA, se agrega 0,079 g de cianoborohidruro de sodio y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$, se seca con Na_2SO_4. y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla DCM/MeOH (95/5; v/v) luego DCM/MeOH/NH_4OH (95/5/0,5; v/v/v). Se disuelve el producto obtenido en AcOEt, se acidifica a pH = 1 por

agregado de éter clorhídrico, se diluye con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtiene 0,115 g del producto esperado.

RMN: δ (ppm): 1,4-1,8: m: 4H; 2,1 a 3,25: m: 10H; 3,6-4,8: m: 8H; 6,8- 8,5: m: 18H; 10,85: s: 1H.

EJEMPLO 20 SR 147243

N-[1-[4-(dibutilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

(I): R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

R_4 = -CO-  ; R_5 = $-CH_2-N(nBu)_2$

A) N-[1-[4-(hidroximetil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

Se agrega a una mezcla de 3,5 g del compuesto obtenido con Ejemplo 1 en 100 ml de agua y 20 ml de dioxano, 0,57 g de nitrito de sodio y se calienta a 110°C durante 2 horas. Se concentra al vacío la mezcla reaccionante, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se retoma el residuo con éter y se escurre el precipitado formado. Se obtienen 2,78 g del producto esperado.

B) N-[1-[4-(clorometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino) -3- fenilpropionamida y N-[1-[4-(metilsulfoniloximetil) bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

Se agrega a una solución de 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de DCM, 0,3 ml de trietilamina, luego 0,167 ml de cloruro de metanosulfonilo y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Se vuelve a agregar 0,3 ml de trietilamina, luego 0,167 ml de cloruro de metanosulfonilo, se deja 30 minutos bajo agitación y se concentra al vacío la mezcla reaccionante. Se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se obtiene 0,68 g du mezcla de produictos esperados.

C) N-[1-[4-(dibutilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

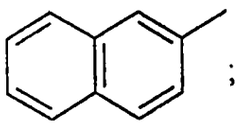
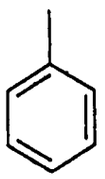
Se agrega a una solución de 0,245 g de dibutilamina en 5 ml de THF, 0,045 g de hidruro de sodio al 80 % en aceite y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Se agrega luego 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y se deja 18 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío, se extrae el residuo con DCM, se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se

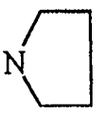
cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla cloroformo/MeOH (95/5; v/v). Se obtiene 0,2 g del producto esperado.

MH^+ = 698

EJEMPLO 21 SR 147343 A

Clorhidrato de N-[1-[4-(butilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il) etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

(I), HCl : R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

R_4 = -CO-  ; R_5 = $-CH_2$-NH-nBu

A) Clorhidrato de N-[1-[4-(N-bencil-N-butilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il) etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

Se agrega a una solución de 0,397 g de N-butilbencilamina en 5 ml de THF, 0,073 g de hidruro de sodio al 80 % en aceite y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Se agrega luego 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 20 y se deja 18 horas bajo agitación a TA. Se escurre el insoluble, se lava con THF y se concentra el filtrado al vacío. Se extrae el residuo con DCM, se lava

la fase orgánica con HCl 0,1N, con una solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4 y se evapora el solvente al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla cloroformo/MeOH (96/4; v/v). Se obtiene 0,265 g del producto esperado.

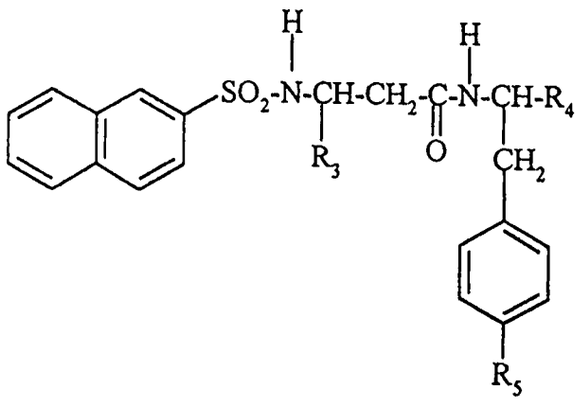
B) Clorhidrato de N-[1-[4-(butilaminometil)bencil]-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il) etil]-3-(naftalen-2-sulfonilamino)-3-fenilpropionamida.

Se agrega a una solución de 0,47 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de MeOH, 0,6 ml de HCl 1N, luego 0,5 g de paladio sobre carbón al 10 % y se hidrogena a TA y bajo una presión de 13332 Pa durante 18 horas. Se filtra el catalizador sobre Célite®, se lava con una mezcla MeOH/cloroformo y se concentra el filtrado al vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se procede a la elución con la mezcla cloroformo/MeOH (95/5; v/v). Se obtiene 0,12 g del producto esperado.

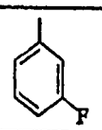
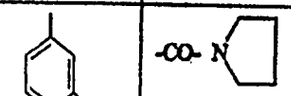
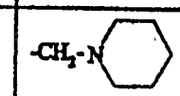
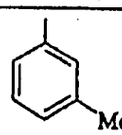
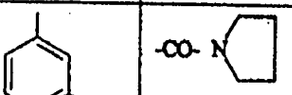
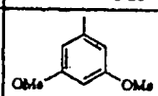
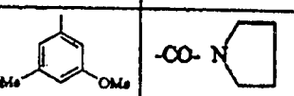
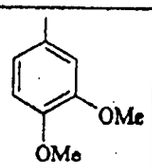
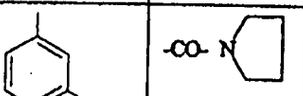
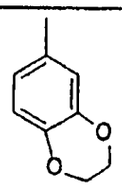
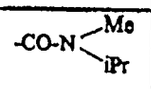
MH^+ = 641

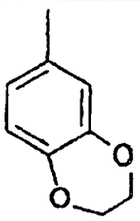
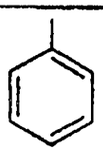
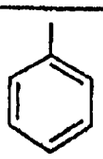
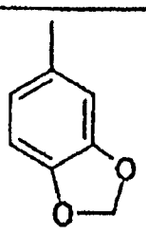
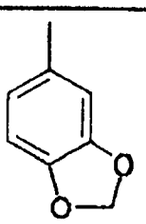
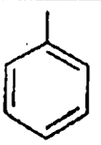
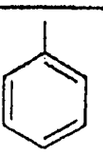
Procediendo de acuerdo con los modos operatorios descriptos en los EJEMPLOS precedentes, se preparan los compuestos conformes a la invención reunidos en el siguiente CUADRO VIII.

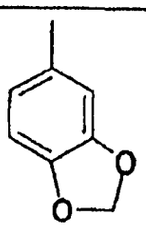
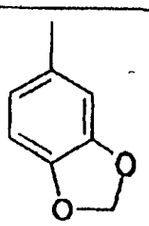
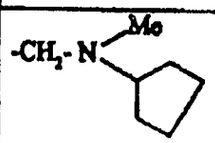
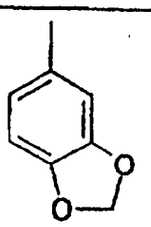
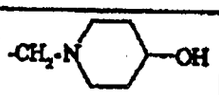
CUADRO VIII



(I)

Ejemplos	R_3	R_4	R_5	Sal masa o RMN
22 (a)				RMN
23 (b)			$-CH_2-N(Et)_2$	HCl RMN
24 (c)			$-CH_2-N(Et)_2$	RMN
25 (d)			$-CH_2-N(Et)_2$	RMN
26 (e)			$-CH_2-N(Et)_2$	RMN

Ejemplos	R_3	R_4	R_5	Sal masa o RMN
27 (f)		$-CO-N(iPr)_2$	$-CH_2-N(Et)_2$	HCl RMN
28 (g)		-CO- 	$-CH_2-N(n\text{-}Pr)_2$	HCl RMN
29 (h)		-CO- 	$-CH_2-N(iPr)_2$	HCl RMN
30 (i)		-CO-N(Me)- 	$-CH_2-N(Et)_2$	HCl RMN
31 (j)		-CO- 	$-CH_2-N(Et)_2$	HCl RMN
32 (k)		-CO- 	$-CH_2-NH-CH_2CH_2OH$	Masa
33 (l)		-CO- 	$-CH_2-$ 	Masa

Ejemplos	R_3	R_4	R_5	Sal masa o RMN
34 (m)				RMN
35 (n)				RMN
36 (o)				RMN

Masa o Espectros de RMN del protón a 200 MHz en DMSO-d_6 de los compuestos de los Ejemplos del CUADRO I.

Ejemplo 22 : δ (ppm): 1,2 - 1,9: m: 10H; 2,5 - 3,4: m: 12H; 4,2: s: 2H; 4,45: t: 1H; 4,7: t: 1H; 6,8 - 8,3: m: 16H.

Ejemplo 23: δ (ppm): 1,2: t: 6H; 1,4-1,75: m: 4H; 1,8: s: 3H ; 2,2-3,2: m: 12H ; 4,0-4,8: m: 4H ; 6,5-8,4: m: 17H ; 10,4: s: 1H.

Ejemplo 24: δ (ppm): 0,9: t: 6H ; 1,3-1,6: m: 4H ; 2,2-3,5: m: 20H; 4,2-4,7: m: 2H; 5,85: t: 1H; 6,15: d: 2H; 6,8-8,3: m: 13H.

Ejemplo 25: δ (ppm): 1,0: t: 6H; 1,4-1,8: m: 4H; 2,3-3,7: m: 20H; 4,3-4,8: m: 2H; 6,4-8,4: m: 16H.

Ejemplo 26: δ (ppm): 0,5-1,0: m: 12H; 2,2-2,9: m: 11H; 3,35-5,0: m: 9H; 6,2-8,4: m: 16H.

Ejemplo 27: δ (ppm): 0,5-1,4: m: 18H; 2,2-3,1: m: 8H; 3,15-4,8: m: 10H; 6,2-8,3: m: 16H; 10,35: s: 1H.

Ejemplo 28: δ (ppm): 0,6-0-9: mt: 6H; 1,3-1,9: mt: 8H; 2,2-3,65: mt: 12H; 4,0-4,9: m: 4H; 6,7-8,5: m: 18H; 10,5: sa: 1H.

Ejemplo 29: δ (ppm): 1,0-1,8: m: 16H; 2,2-3,7: m: 10H; 4,0-4,8: m: 4H; 6,7-8,5: m: 18H; 9,2: sa: 1H.

Ejemplo 30: δ (ppm): 1,3-1,8: m: 4H; 2,2-3,8: m: 8H; 3,9-5,0: m: 6H; 6,6-8,8: m: 22H; 11,35: mt: 1H.

Ejemplo 31: δ (ppm): 1,0-1,3: mt: 6H; 1,4-1,8: m: 4H; 2,2-3,2: m: 12H; 4,0-4,7: m: 4H; 5,2-5,7: m: 2H; 6,2-8,4: m: 16H; 10,2: sa: 1H.

Ejemplo 32: MH^+ = 629

Ejemplo 33: MH^+ = 639

Ejemplo 34: δ (ppm): 0,5-1,0: m: 6H; 1,25-1,65: m: 6H; 2,1-3,0: m: 11H; 3,2-4,9: m: 5H; 5,2-5,8: m: 2H; 6,2-8,4: m: 16H.

Ejemplo 35: δ (ppm): 0,4-0,9: m: 6H; 1,15-2,1: m: 11H; 2,15-2,9: m: 8H; 3,2-4,8: m: 5H; 5,2-5,7: mt: 2H; 6,2-8,3: m 16H.

Ejemplo 36: δ (ppm): 0,4-0,8: m: 6H; 1,05-2,65: m: 4H; 2,7-2,9: m: 11H; 3,2-4,8: m: 7H; 5,2-5,65: m: 2H; 6,2-8,3: m: 16H.

(a) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido a la Preparación 1.1 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.6.

(b) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 1.3 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.7. El producto bruto obtenido se disuelve en AcOEt, se acidifica a pH = 1 por adición de éter clorhídrico, se diluye con éter y se escurre el precipitado formado.

(c) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 1.5 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.7.

(d) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 1.6 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.7.

(e) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 7 a partir del compuesto

obtenido en la Preparación 1.8 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.8, sin formar el clorhidrato.

(f) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 8 a partir del compuesto obtenido en la Preparación 1.8 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.9.

(g) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 13 etapa A, a partir del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.12, luego se saponifica por medio de KOH 1N de acuerdo con la etapa B y se lleva a cabo el acoplamiento con pirrolidina de acuerdo con la etapa C. Al final de la etapa C formación del clorhidrato en AcOEt por adición de éter clorhídrico.

(h) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 13 etapa A, a partir del compuesto obtenido en la Preparación 1.1 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.13, luego se saponifica por medio de KOH 1N de acuerdo con la etapa B y se lleva a cabo el acoplamiento con pirrolidina de acuerdo con la etapa C. Formación del clorhidrato de acuerdo con la etapa (g) anterior.

(i) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 13, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 15 y de N-

444

metilciclopentilamina. Se cromatografía el producto obtenido sobre gel de sílice y se eluciona por medio de la mezcla DCM/MeOH/NH_4OH (95/5/0,4; v/v/v) luego se forma el clorhidrato en AcOEt/éter clorhídrico.

(j) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 13, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 15 y de pirrolidina. Se cromatografía el producto obtenido sobre gel de sílice y se eluciona por medio de la mezcla DCM/MeOH/NH_4OH (95/5/0,4; v/v/v) luego se forma el clorhidrato en AcOEt/éter clorhídrico y se cristaliza en MeOH/éter.

(k) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 17, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 18 y de 2-aminoetanol.

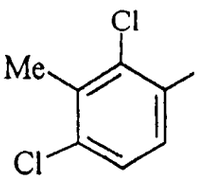
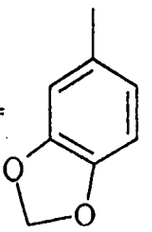
(l) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 18, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 17 y de pirrolidina.

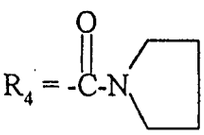
(m) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido en la Preparación 1.7 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.15, sin efectuar la cromatografía, ni la salificación.

(n) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido en la Preparación 1.7 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.16, sin efectuar la cromatografía, ni la salificación.

(o) Se prepara ese compuesto de acuerdo con el modo operatorio descripto en el Ejemplo 8, a partir del compuesto obtenido en la Preparación 1.7 y del compuesto obtenido en la Preparación 2.17, sin efectuar la cromatografía, ni la salificación.

EJEMPLO 37

(I), HCl : (R) $R_1 =$  ; $R_2 =$  ; $R_3 = H$;

 ; $R_5 = -CH_2-N$ 

A) (R) N-[1-(4-cianobencil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-[N-(benzo[1,3]dioxol-5-il)amino] propionamida.

Ese compuesto se obtiene por acción del compuesto de la Preparación 1.17 sobre el compuesto de la Preparación 2.18.

446

B) (R) N-[1-(4-formilbencil)-2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-[N-(benzo[1,3] dioxol-5-il)amino] propionamida.

A 0°C, se colocan 550 mg del compuesto de la etapa precedente en 16 mlde una mezcla piridina/ácido acético/agua (2/1/1) y se agrega 1,3 g de NaH_2PO_2, H_2O y 260 mg de Níquel de Raney. Se calienta el medio reaccionante 2 horas a 55°C luego se filtra sobre Célite®, se enjuaga por medio de una mezcla EtOH/DCM (1/1) y se concentra el filtrado. Se extrae con AcOEt luego se lava, sucesivamente con agua (2 veces), con una solución saturada de $NaHCO_3$, con agua, con una solución de $KHSO_4$ al 5 %, una solución de NaCl saturada. Se obtiene el producto esperado que se utiliza tal cual en la etapa suivante.

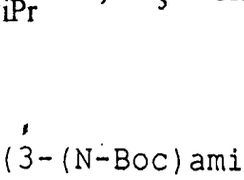
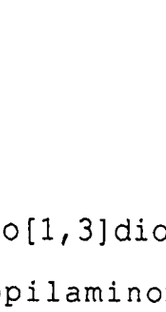
126

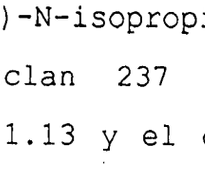
C) Se coloca el producto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de diclorometano y se trata con 160 µl de metil-*terc*-butilamina y 264 mg de $NaHB(OAc)_3$. Después de 24 horas bajo agitación a TA, el medio se diluye por medio de DCM luego se lava sucesivamente con agua (2 veces), con una solución saturada de $NaHCO_3$, una solución saturada de NaCl. Se prepara el clorhidrato por adición de Et_2O saturado en HCl gaseoso a una solución del compuesto en AcOEt/Et_2O (1/1; v/v). Se obtiene 0,36 g del compuesto esperado que cristaliza en una mezcla AcOEt/Et_2O, F = 166°C.

α_D^{25} = -7,8 (c = 1; MeOH).

RMN: 1,4-2,05 ppm: m: 13H; 2,2-4,8 ppm: m: 16H; 6,15 ppm: s: 2H; 6,65-7,8 ppm: m: 9H; 8,5 ppm: d: 1H; 9,95 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 38

(I), HCl : (R,R) R_1 =  ; R_2 = H ; R_3 =  ;

R_4 =  ; $R_5 = -CH_2-N(iPr)_2$

A) (R,R) 2-((3-(N-Boc)amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)propanoil)amino)-3-(4-(diisopropilaminometil) fenil)-N-isopropil-N-metilpropionamida.

Se mezclan 237 mg del compuesto obtenido en la Preparación 1.13 y el compuesto obtenido en la Preparación 2.19 con 303 mg de BOP y 360 µl de DIPEA en 10 ml de DCM. Después de 3 horas bajo agitación a TA, se concentra a seco. Se extrae con AcOEt luego se lava, sucesivamente con agua, con una solución saturada de $NaHCO_3$, con una solución saturada de NaCl. Se obtienen 420 mg del compuesto esperado.

448

B) (R,R) 2-((3-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)propanoil)amino)-3-(4-(diisopropilaminometil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropionamida, 2TFA.

Se colocan 420 mg del compuesto de la etapa precedente en 15 ml de TFA y 20 ml de DCM. Después de 2 horas bajo agitación a TA, se concentra a seco. Se obtiene 0,504 g del compuesto esperado que cristaliza en Et_2O.

C) (R,R) 2-((3-naftalen-2-sulfonilamino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)propanoil)amino)-3-(4-(diisopropilaminometil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropionamida.

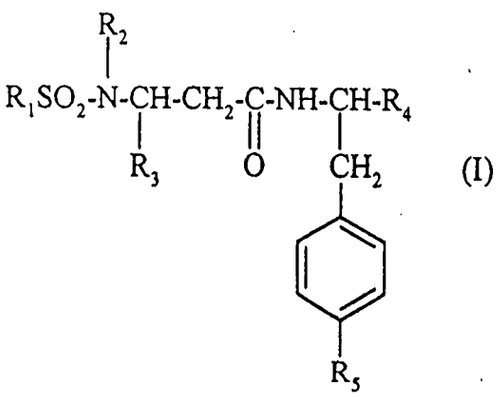
Se mezclan 500 mg del compuesto de la etapa precedente con 153 mg de cloruro de naftalen-2-sulfonilo y 354 µl de DIPEA en 5 ml de DCM y se deja bajo agitación 2 horas a TA. Se concentra a seco, luego se lava con agua luego con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se prepara el clorhidrato por adición de Et_2O saturado en HCl a una solución del compuesto en AcOEt. Se obtiene 0,280 g del compuesto esperado.

RMN: 0,6-1,6 ppm: m: 18H; 2,2-3,1 ppm: m: 7H; 3,4-5,8 ppm: m: 9H; 6,3-8,6 ppm: m: 16H; 9,1 ppm: sa: 1H.

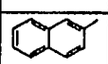
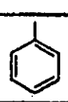
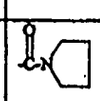
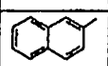
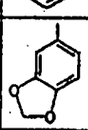
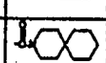
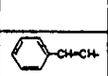
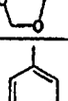
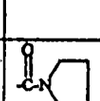
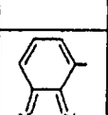
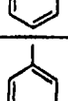
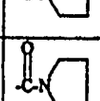
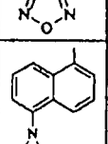
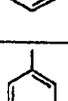
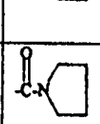
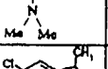
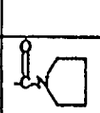
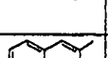
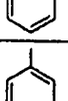
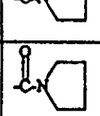
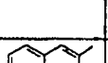
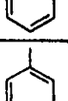
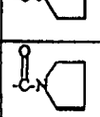
α_D^{25} = +55,2° (c = 1; MeOH).

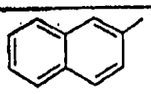
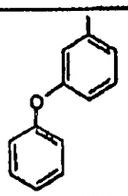
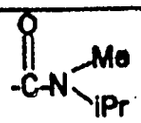
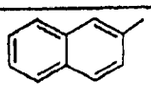
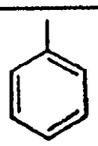
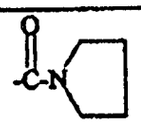
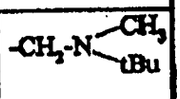
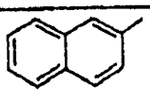
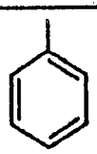
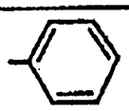
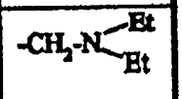
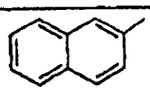
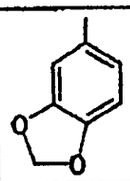
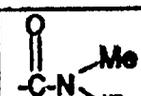
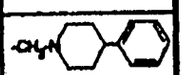
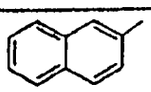
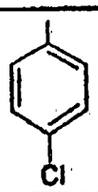
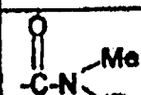
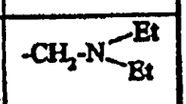
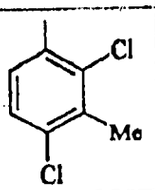
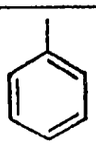
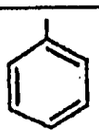
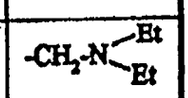
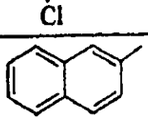
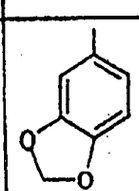
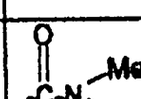
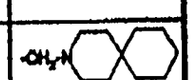
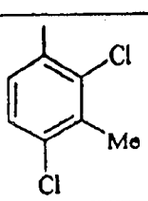
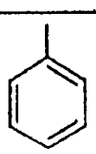
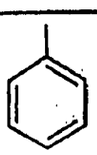
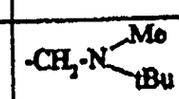
Operando como en los Ejemplos anteriores, se preparan los compuestos conformes a la invención de fórmula (I) descriptos en el cuadro IX.

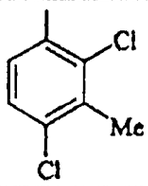
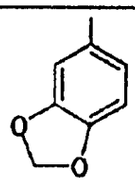
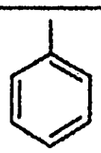
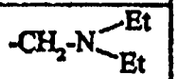
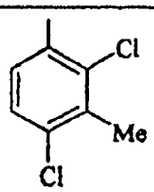
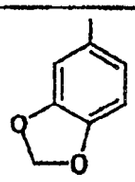
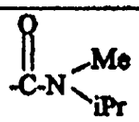
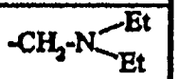
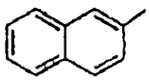
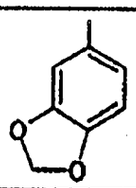
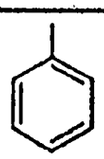
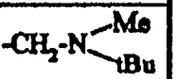
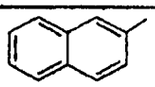
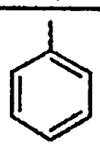
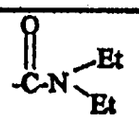
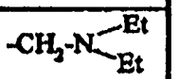
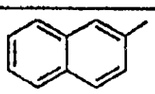
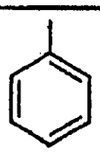
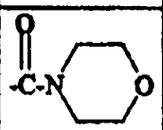
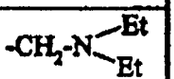
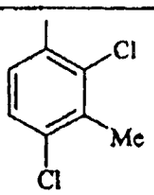
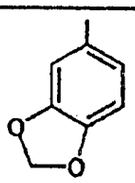
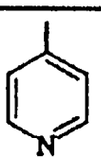
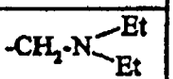
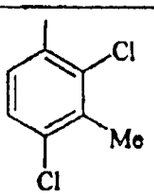
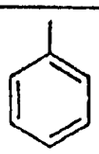
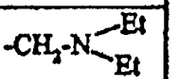
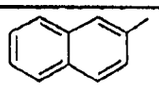
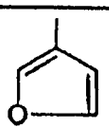
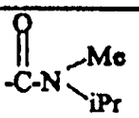
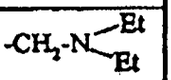
CUADRO IX



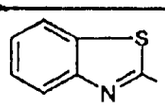
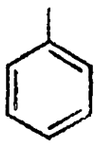
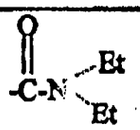
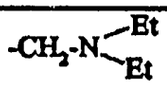
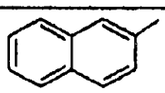
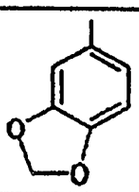
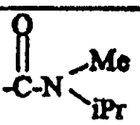
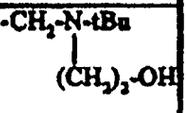
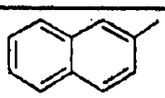
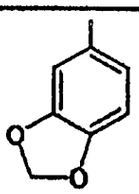
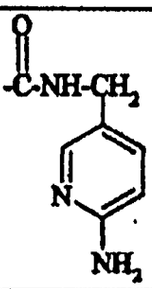
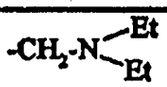
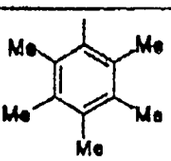
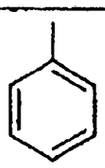
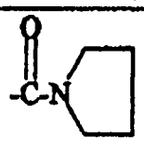
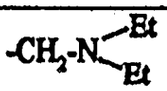
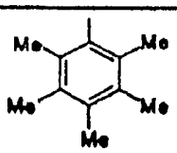
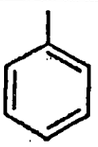
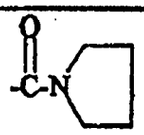
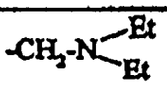
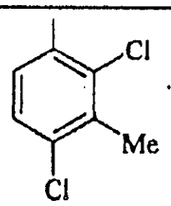
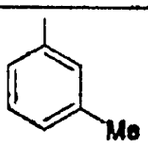
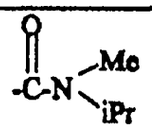
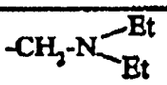
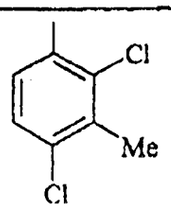
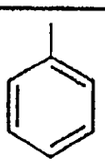
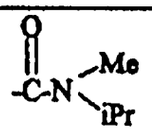
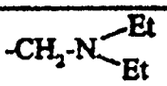
(I)

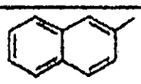
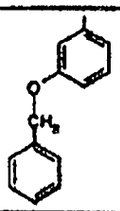
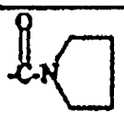
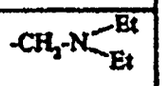
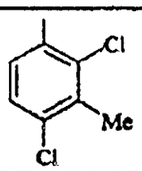
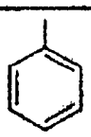
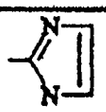
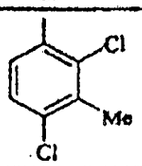
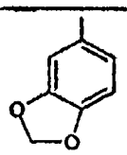
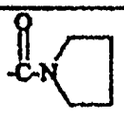
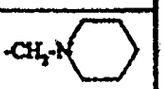
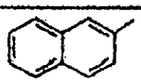
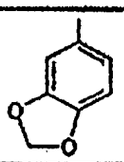
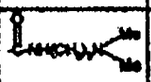
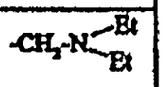
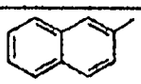
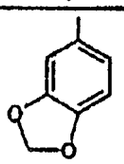
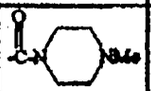
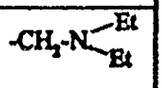
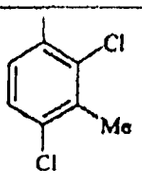
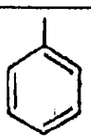
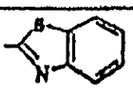
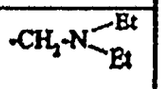
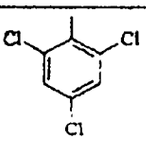
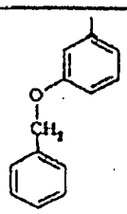
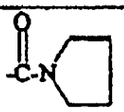
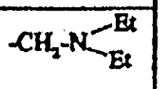
Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
39 2HCl		H			
40 HCl		H			
41 HCl		H			
42 HCl		H			
43 2HCl		H			
44 HCl		H			
45		H			
46		H			

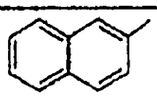
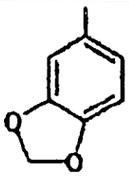
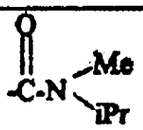
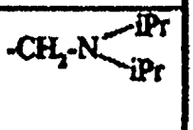
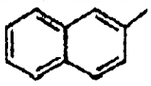
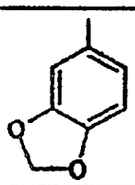
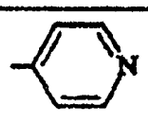
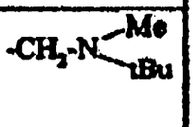
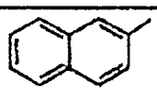
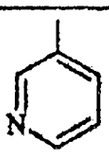
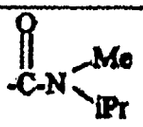
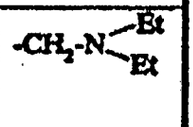
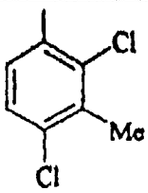
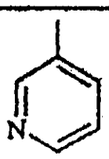
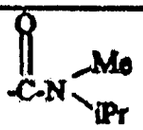
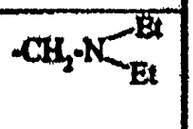
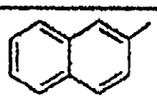
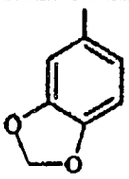
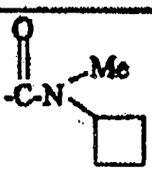
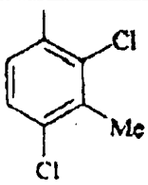
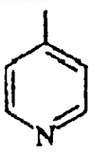
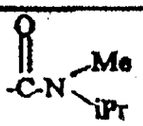
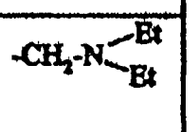
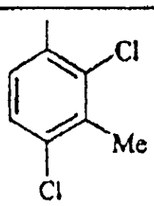
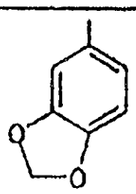
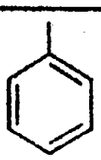
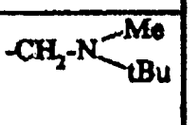
Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
47 HCl		H			
48		H			
49		H			
50 HCl		H			
51 HCl		H			
52 HCl			H		
53		H			
54 HCl			H		

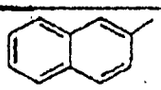
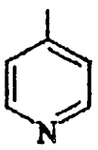
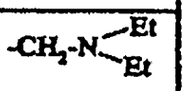
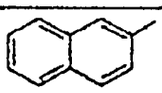
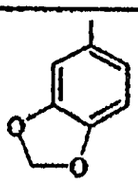
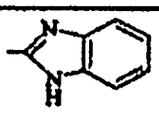
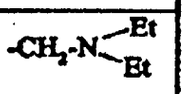
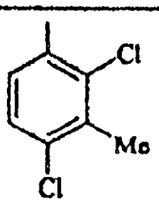
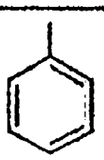
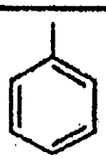
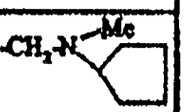
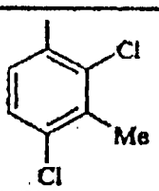
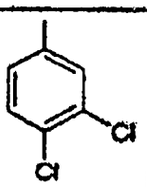
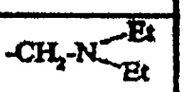
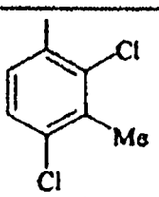
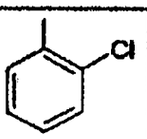
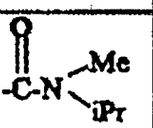
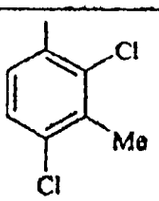
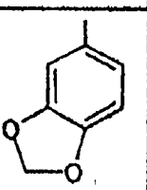
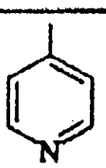
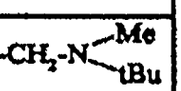
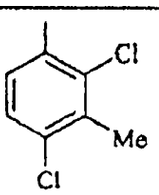
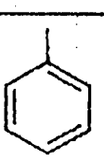
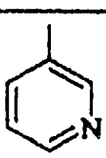
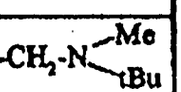
Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
55 HCl			H		
56 HCl			H		
57		H			
58		H			
59		H			
60 2HCl			H		
61 HCl			H		
62 HCl		H			

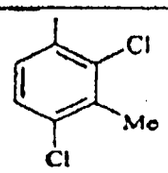
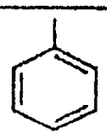
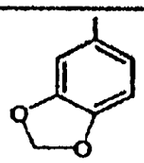
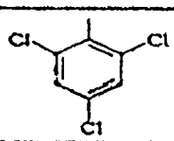
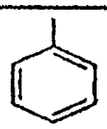
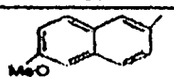
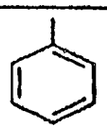
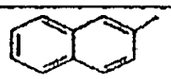
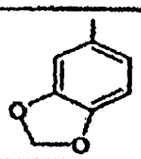
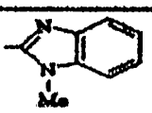
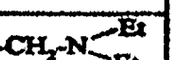
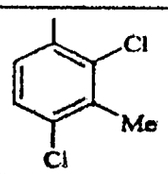
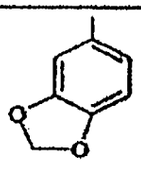
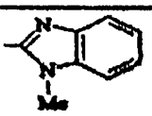
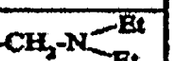
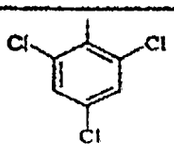
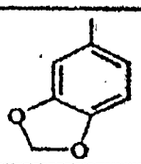
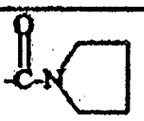
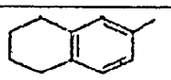
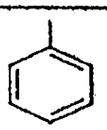
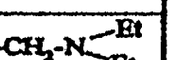
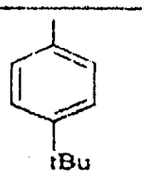
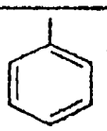
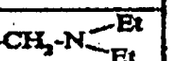
452

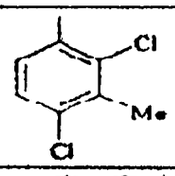
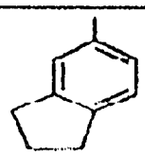
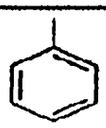
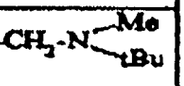
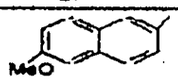
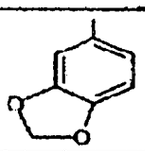
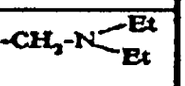
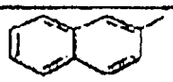
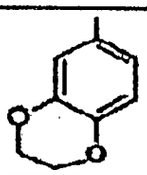
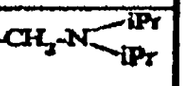
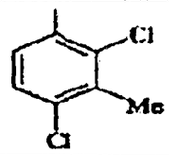
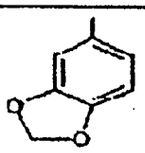
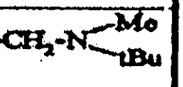
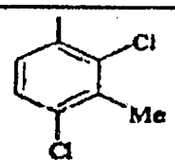
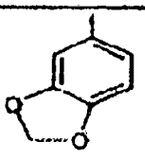
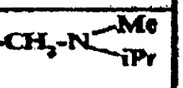
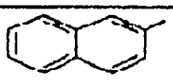
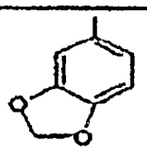
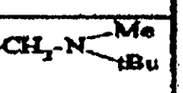
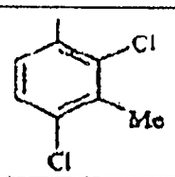
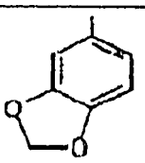
Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
63		H			
64		H			
65		H			
66			H		
67		H			
68 HCl			H		
69 HCl			H		

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
70		H			
71 2HCl			H		
72 HCl			H		
73		H			
74		H			
75 HCl			H		
76			H		

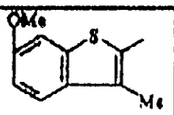
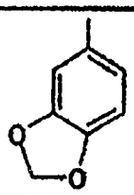
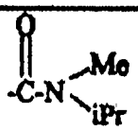
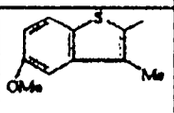
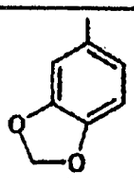
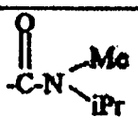
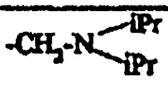
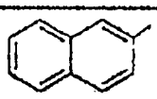
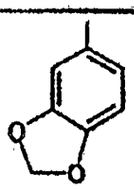
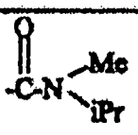
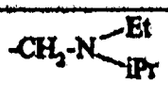
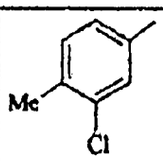
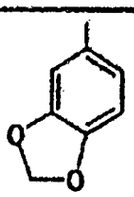
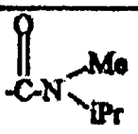
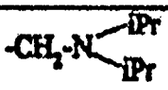
Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
77 HCl		H			
78 2HCl		H			
79 2HCl			H		
80 2HCl			H		
81 HCl		H			
82 2HCl			H		
83 HCl			H		

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
84 2HCl			H		
85		H			
86 HCl			H		
87 HCl			H		
88 HCl			H		
89			H		
90 2HCl			H		

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
91 HCl			H		
92			H		
93			H		
94		H			
95			H		
96 HCl			H		
97 HCl			H		
98 HCl			H		

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
99 HCl			H		
100 HCl			H		
101 HCl		H			
102 HCl isómero R			H		
103 HCl			H		
104 HCl isómero R,R		H			
105 HCl isómero R			H		

458

Ejemplo	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
106		H			
107		H			
108 HCl isómero R,R		H			
109 HCl isómero R,R		H			

Ejemplo 39: RMN: 1,3-1,8 ppm: m 4H; 2,2-3,6 ppm: m: 21H; 4,2-4,8 ppm: m: 2H; 6,8-8,4 ppm: m: 18H; 10,2 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 41: RMN: 1,1-1,8 ppm: m: 10H; 2,4-3,4 ppm: m: 12H; 4,2 ppm: sa: 2H; 4,4-4,8 ppm: m: 2H; 6,5-8,5 ppm: m: 18H; 10,3 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 42: RMN: 1,2-2 ppm: m: 10H; 2,4-3,3 ppm: m: 12H; 4,2-4,9 ppm: m: 4H; 6,9-9,1 ppm: m: 14H; 10,2 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 43: RMN: 1-1,8 ppm: m: 10H; 2,2-3,5 ppm: m: 18H; 4-5 ppm: m: 4H; 6,6-8,7 ppm: m: 17H; 10,7 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 44: RMN; 1,2 ppm: mt: 6H; 1,4-1,8 ppm: m: 4H; 2,2-3,3 ppm: m: 15H; 4,1-4,9 ppm: m: 4H; 6,8-8,1 ppm: m: 12H; 8,35 ppm: d: 1H; 8,9 ppm: d: 1H; 10,25 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 47: RMN: 0,5-1,3 ppm: m: 12H; 2,1-3,1 ppm: m: 11H; 3,6-5 ppm: m: 5H; 6,2-8,5 ppm: m: 22H; 10,1 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 48: RMN: 1 ppm: s: 9H; 1,2-1,7 ppm: m: 4H; 1,9 ppm: s: 3H; 2,2-3,5 ppm: m: 10H; 4,1-4,75 ppm: m: 2H; 6,7-8,4 ppm: m: 18H.

Ejemplo 49: RMN: 0,95 ppm: t: 6H; 2,1-3,6 ppm: m: 10H; 4,4-5,1 ppm: m: 2H; 6,6-8,6 ppm: m: 23H.

Ejemplo 50: RMN: 0,5-1 ppm: m: 6H; 1,7-3,5 ppm: m: 16H; 4-5 ppm: m: 5H; 5,2-5,7 ppm: m: 2H; 6,2-8,4 ppm: m: 21H; 10,7 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 51: RMN: 0,4-1,3 ppm: m: 12H; 2,1-3,1 ppm: m: 11H; 3,6-4,8 ppm: m: 5H; 6,6-8,5 ppm: m: 17H; 10 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 52: RMN: 1,15 ppm: t: 6H; 2,2 ppm: t: 2H; 2,5 ppm: s: 3H; 2,7-3,1 ppm: m: 6H; 3,8 ppm: t: 2H; 4,15 ppm: d: 2H; 4,9 ppm: qd: 1H; 6,9-7,7 ppm: m: 16H; 8,5 ppm: d: 1H; 10,5 ppm: sa: 1H.

460

Ejemplo 53: RMN: 0,4-1,5 ppm: m: 20H; 2-2,85 ppm: m: 11H; 3,3-4,8 ppm: m: 5H; 5,2-5,7 ppm: 2s: 2H; 6,2-8,3 ppm: m: 16H.

Ejemplo 54: RMN: 1,4 ppm: s: 9H; 2-2,6 ppm: m: 8H; 2,9 ppm: d: 2H; 3,6-4,6 ppm: m: 4H; 4,9 ppm: qd: 1H; 6,9-7,7 ppm: m: 16H; 8,5 ppm: d: 1H; 9,9 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 55: RMN: 1,15 ppm: t: 6H; 2,4 ppm: s: 3H; 2,8-3,1 ppm: m: 6H; 3,75 ppm: t: 2H; 4,15 ppm: d: 2H; 4,9 ppm: qd: 1H; 5,95 ppm: s: 2H; 6,4-7,7 ppm: m: 14 H; 8,4 ppm: d: 1H; 10,1 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 56: RMN: 0,7-1,3 ppm: m: 12H; 2,2 ppm: t: 2H; 2,3-3,1 ppm: m: 12H; 3,6-5 ppm: m: 6H; 6 ppm: s: 2H; 6,4-7,7 ppm: m: 9H; 8,3 ppm: dd: 1H; 10,2 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 57: RMN: 1,05 ppm: sd: 9H; 1,85 ppm: sd: 3H; 2,1-3,4 ppm: m: 6H; 4,3-4,9 ppm: m: 2H; 5,2-5,8 ppm: 2sd: 2H; 6,1-8,4 ppm: m: 21H.

Ejemplo 60: RMN: 1,25 ppm: t: 6H; 2,3 ppm: mt: 2H; 2,5 ppm: s: 3H; 3 ppm: mt: 6H; 3,85 ppm: t: 2H; 4,25 ppm: d: 2H; 5,25 ppm: qd: 1H; 6,1 ppm: s: 2H; 6,4-9,2 ppm: m: 14H; 10,7 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 61: RMN: 1,2 ppm: t: 6H; 2,3 ppm: mt: 2H; 2,5 ppm: s: 3H; 2,7-3,3 ppm: m: 6H; 3,9 ppm: t: 2H; 4,2 ppm: d: 2H; 5,1 ppm: qd: 1H; 6,1-7,8 ppm: m: 14H; 8,45 ppm: d: 1H; 10,6 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 62: RMN: 0,5-1,4 ppm: m: 12H; 2-5 ppm: m: 16H; 5,95-8,5 ppm: m: 16H.

Ejemplo 64: RMN: 0,6-1,3 ppm: m: 15H; 2,2-3,25 ppm: m: 9H; 3,4-5 ppm: m: 8H; 5,3-5,8 ppm: m: 2H; 6,3-8,5 ppm: m: 16H.

Ejemplo 65: RMN: 0,85 ppm: td: 6H; 2,1-2,9 ppm: m: 8H; 3,2-4,7 ppm: m: 6H; 5,2-5,8 ppm: m: 3H; 6,1-8,3 ppm: m: 19H.

Ejemplo 68: RMN: 0,6-1,3 ppm: m: 12H; 2-3,1 ppm: m: 17H; 3,6-5 ppm: m: 6H; 6,7-7,7 ppm: m: 10H; 8,3 ppm: dd: 1H; 9,9 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 69: RMN: 0,65-1,3 ppm: m: 12H; 2,15 ppm: t: 2H; 2,25 ppm: s: 3H; 2,3-3,1 ppm: m: 9H; 3,7-5 ppm: m: 6H; 7-7,7 ppm: m: 11H; 8,4 ppm: dd: 1H; 9,9 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 71: RMN: 1,2 ppm: t: 6H; 2,1-2,6 ppm: m: 5H; 2,8-3,5 ppm: m: 6H; 3,9 ppm: t: 2H; 4,2 ppm: da: 2H; 5,2 ppm: qd: 1H; 7-7,8 ppm: m: 13H; 8,9 ppm: d: 1H; 10,4 ppm: sa: 1H; 14,4 ppm: sa: 2H.

Ejemplo 72: RMN: 1-1,9 ppm: m: 10H; 2,2 ppm: t: 2H; 2,5 ppm: s: 3H; 2,6-3,5 ppm: m: 10H; 3,75 ppm: t: 2H; 4,15 ppm: d: 2H; 4,5 ppm: qd: 1H;
6 ppm: s: 2H; 6,3-7,7 ppm: m: 9H; 8,3 ppm: d: 1H; 10,2 ppm: s: 1H.

Ejemplo 73: RMN: 0,9 ppm: mt: 6H; 1,3 ppm: mt: 2H; 1,9-2,2 ppm: m: 5H; 2,25-3,6 ppm: m: 12H; 4,2 ppm: mt: 1H; 4,55 ppm: mt: 1H; 5,2-5,7 ppm: m: 2H; 6,2-8,4 ppm: m: 17H.

462

Ejemplo 74: RMN: 0,9 ppm: mt: 6H; 1,3-3,5 ppm: m: 19H; 4,3-4,8 ppm: m: 2H; 5,2-5,7 ppm: m: 2H; 6,2-8,4 ppm: m: 16H.

Ejemplo 77: RMN: 0,5-1,4 ppm: m: 18H; 2,1-3 ppm: m: 8H; 3,3-4,8 ppm: m: 7H; 5,2-5,65 ppm: m: 2H; 6,2-8,4 ppm: m: 16H; 9,15 ppm: s: 1H.

Ejemplo 78: RMN: 1,4 ppm: s: 9H; 2,2-2,75 ppm: m: 5H; 2,9 ppm: t: 2H; 3,8 ppm: mt: 1H; 4,5 ppm: mt: 2H; 5 ppm: mt: 1H; 5,1-5,7 ppm: 2sd: 2H; 6,2-9,1 ppm: m: 20H; 9,6 ppm: s: 1H.

Ejemplo 79: RMN: 0,7-1,3 ppm: m: 12H; 2,1-3,1 ppm: m: 11H; 3,7-5 ppm: m: 6H; 7,1-8,2 ppm: m: 16H; 10,85 ppm: s: 1H.

Ejemplo 80: RMN: 0,7-1,4 ppm: m: 12H; 2,2-3,2 ppm: m: 14H; 3,7-5 ppm: m: 6H; 7-8,8 ppm: m: 11H; 10,8 ppm: s: 1H.

Ejemplo 82: RMN: 0,7-1,5 ppm: m: 12H; 2,4-3,3 ppm: m: 14H; 4-5,1 ppm: m: 6H; 7,2-9 ppm: m: 11H; 10,8 ppm: s: 1H.

Ejemplo 83: RMN: 1,4 ppm: s: 9H; 2-3 ppm: m: 10H; 3,6-4,6 ppm: m: 4H; 4,9 ppm: mt: 1H; 5,95 ppm: s: 2H; 6,3-7,7 ppm: m: 14H; 8,4 ppm: d: 1H; 9,65 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 84: RMN: 0,6-1,4 ppm: m: 12H; 2,4-3,2 ppm: m: 11H; 3,8-5,1 ppm: m: 6H; 7-8,9 ppm: m: 15H; 10,9 ppm: sa: 2H.

Ejemplo 85: RMN: 1 ppm: t: 6H; 2,3-3,7 ppm: m: 10H; 4,7 ppm: mt: 1H; 5 ppm: mt: 1H; 5,1-5,8 ppm: 2sd: 2H; 6,2-8,8 ppm: m: 20H; 12,15 ppm: sd: 1H.

Ejemplo 86: RMN: 1,2-2,55 ppm: m: 16 H; 2,85 ppm: mt: 2H; 3,1-4,4 ppm: m: 5H; 4,9 ppm: mt: 1H; 6,8-7,6 ppm: m: 16H; 8,4 ppm: d: 1H; 10,6 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 87: RMN: 0,6-1,3 ppm: m: 12H; 2,2 ppm: t: 2H; 2,35-3,1 ppm: m: 12H; 3,7-5 ppm: m: 6H; 6,9-7,8 ppm: m: 9H; 8,3 ppm: dd: 1H; 10,1 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 88: RMN: 0,7-1,3 ppm: m: 12H; 2,3 ppm: t: 2H; 2,4-3,1 ppm: m: 12H; 3,5-5 ppm: m: 6H; 7-7,7 ppm: m: 10H; 8,4 ppm: dd: 1H; 10 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 89: RMN: 1,05 ppm: s: 9H; 1,85 ppm: s: 3H; 2,2 ppm: t: 2H; 2,6 ppm: s: 3H; 2,8 ppm: mt: 2H; 3,4 ppm: s: 2H; 3,7 ppm: s: 2H; 4,9 ppm: mt: 1H; 5,95 ppm: s: 2H; 6,3-8,6 ppm: m: 14H.

Ejemplo 90: RMN: 1,5 ppm: s: 9H; 2,2-2,6 ppm: m: 8H; 3 ppm: m: 2H; 3,8-4,6 ppm: 2m: 4H; 5,2 ppm: m: 1H; 7-9,2 ppm: m: 17H; 10 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 91: RMN: 1,5 ppm: s: 9H; 2,3 ppm: t: 2H; 2,4-2,6 ppm: m: 6H; 3 ppm: da: 2H; 3,8-4,1 ppm: m: 3H; 4,4-5 ppm: m: 2H; 6 ppm: s: 2H; 6,6-7,8 ppm: m: 14H; 8,5 ppm: d: 1H; 10,4 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 94: RMN: 0,9 ppm: t: 6H; 2,1-3,7 ppm: m: 14H; 4,50 ppm: mt: 1H; 5-5,7 ppm: m: 3H; 6-8,6 ppm: m: 20H.

Ejemplo 95: RMN: 0,95 ppm: t: 6H; 2,1-2,7 ppm: m: 9H; 3-4 ppm: m: 9H; 5,4 ppm: qd: 1H; 6,05 ppm: s: 2H; 6,4-7,8 ppm: m: 13H; 8,7 ppm: d: 1H.

464

Ejemplo 99: RMN: 1,5 ppm: s: 9H; 1,9-2,55 ppm: m: 10H; 2,6-3,1 ppm: m: 6H: 3,75-4,8 ppm: m: 4H; 5,05 ppm: mt: 1H; 6,7-7,8 ppm: m: 14H; 8,55 ppm: d: 1H; 9,4 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 101: RMN: 0,5-1,4 ppm: m: 18H; 2,1-3 ppm: m: 7H; 3,3-4,9 ppm: m: 11H; 6,1-8,4 ppm: m: 16H; 9,1 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 102: RMN: 0,8-1,2 ppm: m: 6H; 1,5 ppm: s: 9H; 2,2-3,1 ppm: m: 13H; 3,7-5,1 ppm: m: 6H: 6,1 ppm: s: 1H; 6,5-7,8 ppm: m: 9H; 8,3-8,6 ppm: m: 1H; 9,5 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 103: RMN: 0,8-1,5 ppm: m: 12H; 2,35 ppm: t: 2H; 2,5 ppm: s: 6H; 2,6-3,1 ppm: m: 5H; 3,45 ppm: mt: 1H; 3,8-5,1 ppm: m: 6H; 6,15 ppm: s: 2H; 6,5-7,8 ppm: m: 9H; 8,3-8,6 ppm: m: 1H; 10,5 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 104: RMN: 0,7 ppm: mt: 6H; 1,4 ppm: s: 9H; 2,2-3 ppm: m: 10H; 3,8 ppm: mt: 1H; 4,3-4,9 ppm: m: 4H; 5,2-5,7 ppm: 2s: 2H; 6,2-8,4 ppm: m: 16H; 9,5 ppm: s: 1H.

Ejemplo 105: RMN: 1,4-2,4 ppm: m: 14H; 2,5 ppm: s: 6H; 2,65 a 5 ppm: m: 12H; 6,1 ppm: s: 2H; 6,5-7,8 ppm: m: 9H; 8,45 ppm: d: 1H; 10,8 ppm: sa: 1H.

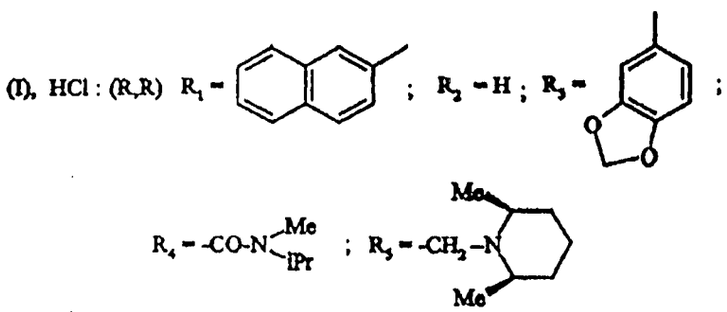
Ejemplo 106: MH^+: 765

Ejemplo 107: MH^+: 765

Ejemplo 108: RMN: 0,6 a 1,4 ppm: m: 15H; 2,1 a 3,5 ppm: m: 11H; 3,6 a 4,9 ppm: m: 5H; 5,2 a 5,7 ppm: 2s: 2H; 6,2 a 6,5 ppm: m: 3H; 7 a 8,4 ppm: m: 13H; 9,8 ppm: sa: 1H.

Ejemplo 109: RMN: 0,5 a 1,5 ppm: m: 18H; 2,1 a 3 ppm: m: 10H; 3,4 a 4,9 ppm: m: 7H; 5,75 a 5,80 ppm: 2s: 2H; 6,2 a 6,65 ppm: m: 3H; 7 a 7,6 ppm: m: 7H; 8,1 a 8,4 ppm: m: 2H; 8,8 ppm: sa: 1H.

EJEMPLO 110



Se deja una noche bajo agitación a TA una mezcla contenant 250 mg del compuesto de la Preparación 3.8, 74 mg de cloruro de naftalen-2-sulfonilo y 171 µl de DIPEA en 10 ml de DCM. Se concentra a seco el medio, luego se retoma con AcOEt, se lava con agua y con una solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrae con un tampón pH = 2 luego se basifica a pH = 8 por medio de una solución saturada de $NaHCO_3$. Se extrae con DCM luego se lava con una solución saturada de NaCl. Se retoma en una mezcla AcOEt/Et_2O y se prepara el clorhidrato por adición de éter clorhídrico. Se obtienen 140 mg del compuesto esperado.

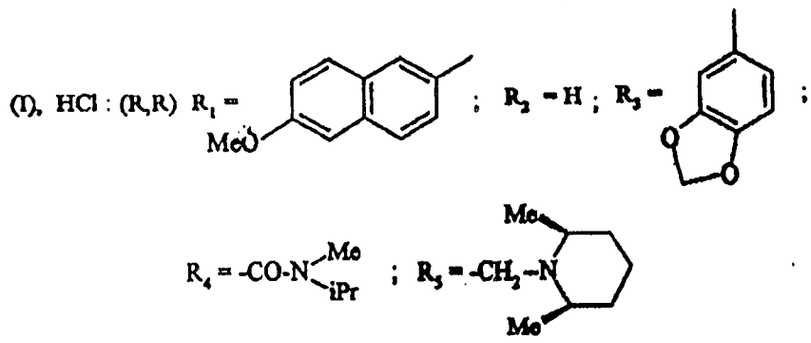
RMN: 0,7 a 2,1 ppm: m: 18H; 2,3 a 3,2 ppm: m: 9H; 3,3 ppm: mt: 1H; 3,8 a 5 ppm: m: 4H; 5,4 a 5,8 ppm: 2s: 2H; 6,4

a 6,8 ppm: m: 3H; 7,1 a 8,2 ppm: m: 11H; 8,2 a 8,5 ppm: mt: 2H; 9,4 a 10,3 ppm: 2sa: 1H.

α^{25}_D +50° (c = 1; MeOH)

MH^+: 727

Ejemplo 111



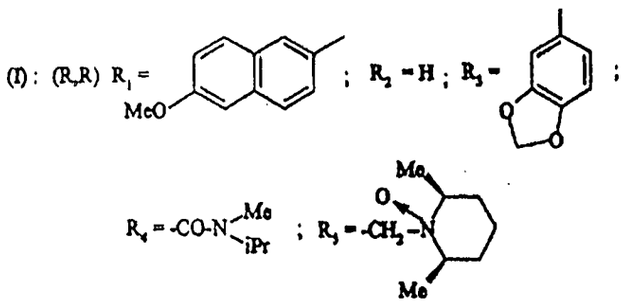
Se prepara ese compuesto procediendo de acuerdo con el Ejemplo descripto anteriormente, a partir del compuesto de la Preparación 3.8 y del cloruro de 6-metoxinaftalen-2-sulfonilo obtenido de acuerdo con J. Med. Chem., 1999, 42, 3557-3571.

RMN: 0,6 a 2 ppm: m: 18H; 2,2 a 3,6 ppm: m: 10H; 3,8 a 5 ppm: m: 7H; 5,4 a 5,8 ppm: 2s: 2H; 6,3 a 6,6 ppm: m: 3H; 7,1 a 8,1 ppm: m: 10H; 8,1 a 8,5 ppm: m: 2H; 9,4 a 10,2 ppm: 2sa: 1H.

α^{25}_D +32° (c = 1; MeOH)

MH^+: 757

Ejemplo 111 bis

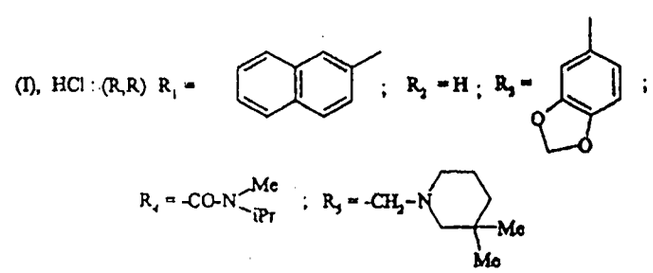


Se colocan 152 mg del compuesto del Ejemplo 111 en una mezcla de 50 ml de DCM y 20 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. Se seca la fase orgánica obtenida, luego se concentra para obtener el compuesto en forma de base. Se retoma el medio por medio de 5 ml de DCM, se trata con 75 mg de ácido metacloroperbenzoico al 60 % durante 1 hora a TA. Se extrae con DCM, luego se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl. Se obtiene 0,14 g del compuesto esperado que cristaliza en metil-*terc*-butiléter.

MH+: 773

RMN: 0,6 a 1,8 ppm: m: 18H; 2,2 a 3,4 ppm: m: 10H; 3,8 ppm: s: 3H; 4,3 a 4,9 ppm: m: 4H; 5,4 a 5,6 ppm: d: 2H; 6,3 ppm: mt: 3H; 7,1 a 7,8 ppm: m: 10H.

Ejemplo 112



468

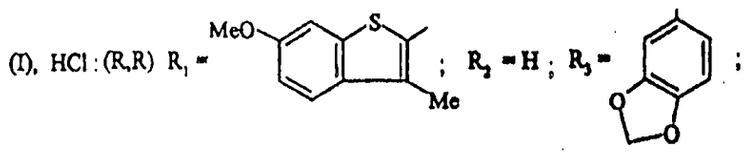
Se colocan 225 mg del producto obtenido en la Preparación 3.9 en 3 ml de TFA y 10 ml de DCM y se deja bajo agitación 30 minutos a TA. Se concentra el medio, luego se tritura en iPr_2O. Se decanta el aceite formado. El aceite formado se vuelve a tomar en 5 ml de DCM y se trata con 100 µl de TEA, luego con 82 mg de cloruro de naftalen-2-sulfonilo manteniendo a pH = 7 por adición de TEA. Se deja bajo agitación una noche a TA, luego se concentra el medio. Se extrae con AcOEt, se lava con agua (3 veces), con una solución saturada de NaCl. Se prepara el clorhidrato que cristaliza de la mezcla $AcOEt/Et_2O$.

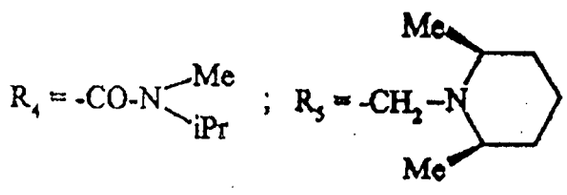
RMN: 0,5 a 2 ppm: m: 16H; 2,2 a 3 ppm: m: 11H; 3,2 a 4,8 ppm: m: 5H; 5,3 et 5,6 ppm: 2s: 2H; 6,3 a 6,6 ppm: m: 3H; 7 a 7,3 ppm: m: 2H; 7,4 a 7,8 ppm: m: 6H; 7,9 a 8,1 ppm: m: 5H; 8,3 ppm: mt: 1H.

α^{25}_D +42,1° (c = 1; MeOH)

MH⁺: 727

Ejemplo 113

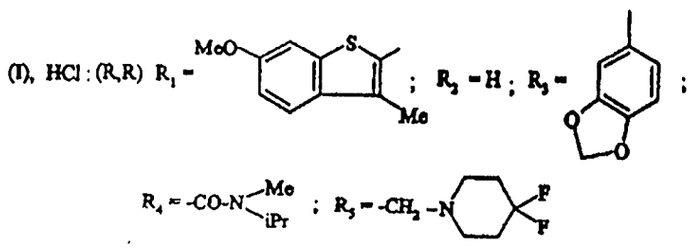




Se prepara ese compuesto de acuerdo con los Ejemplos descriptos anteriormente, a partir del compuesto de la Preparación 3.8 y del compuesto de la Preparación 1.33, etapa A.

MH^+: 777

Ejemplo 114

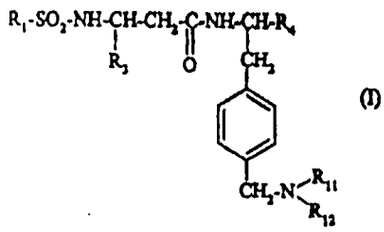


Se prepara ese compuesto de acuerdo con los Ejemplos descriptos anteriormente, a partir del compuesto de la Preparación 3.10 y del cloruro de sulfonilo descripto en la Preparación 1.33, etapa A.

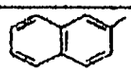
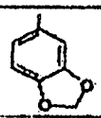
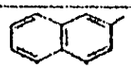
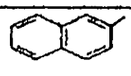
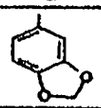
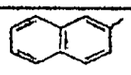
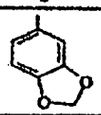
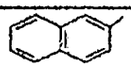
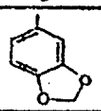
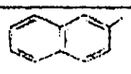
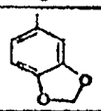
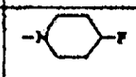
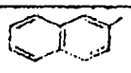
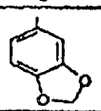
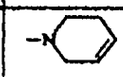
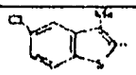
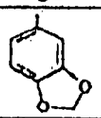
MH^+: 785

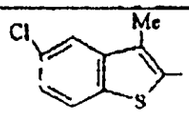
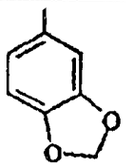
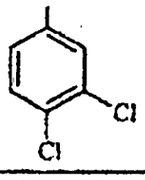
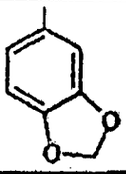
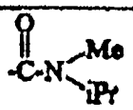
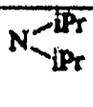
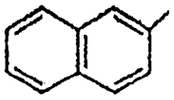
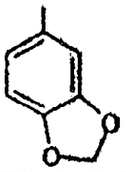
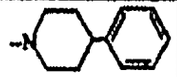
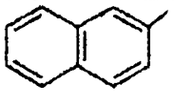
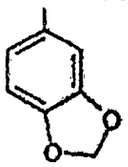
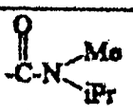
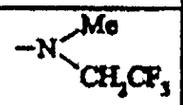
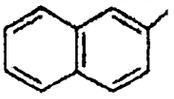
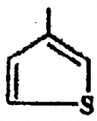
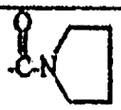
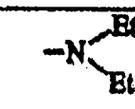
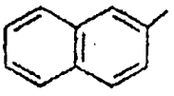
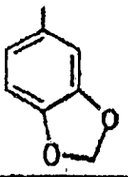
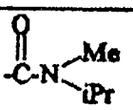
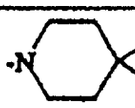
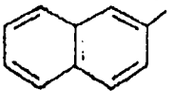
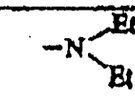
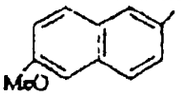
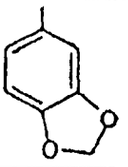
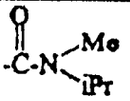
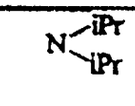
Otros compuestos de fórmula(I) conformes a la invención, han sido preparados utilizando los métodos descriptos anteriormente e identificados por su espectro de masa y su espectro RMN. Se describen en los dos cuadros siguientes:

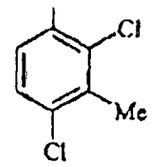
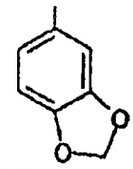
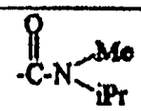
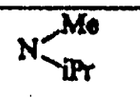
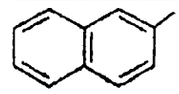
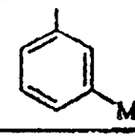
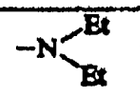
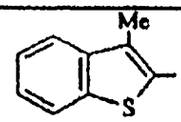
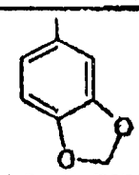
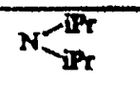
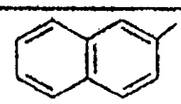
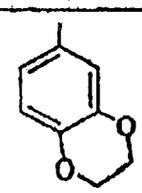
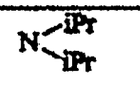
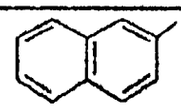
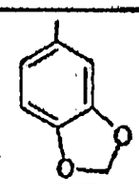
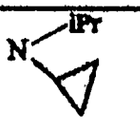
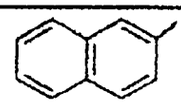
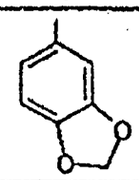
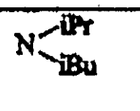
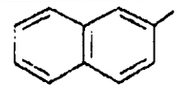
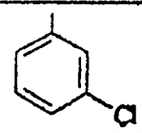
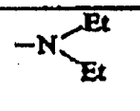
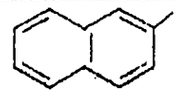
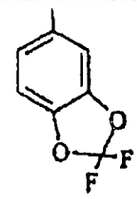
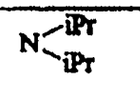
CUADRO X

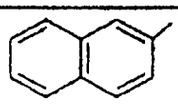
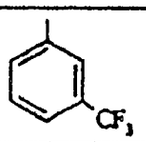
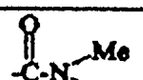
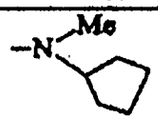
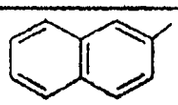
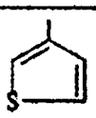
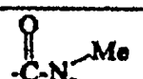
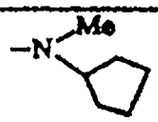
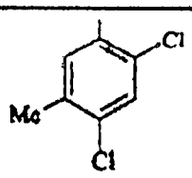
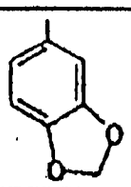
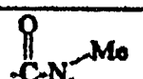
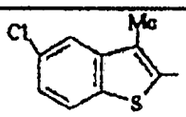
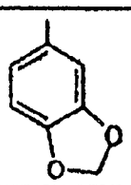
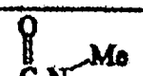
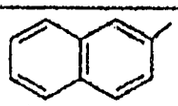
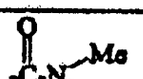
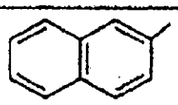
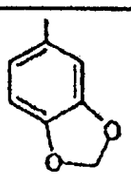
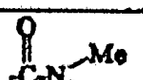
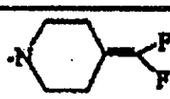
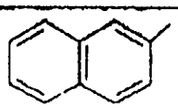
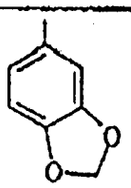
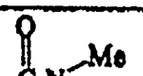
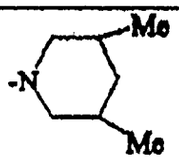
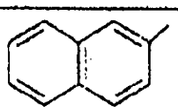
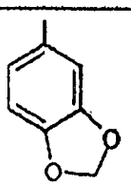
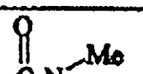


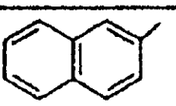
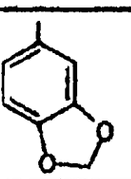
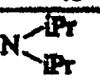
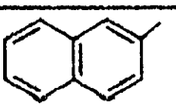
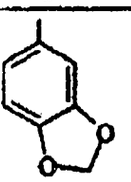
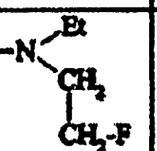
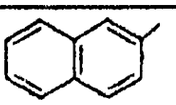
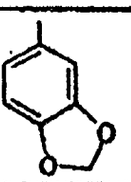
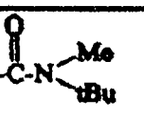
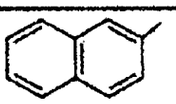
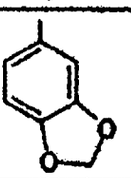
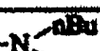
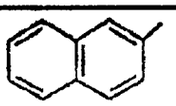
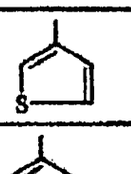
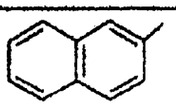
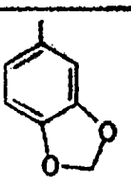
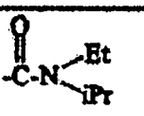
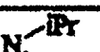
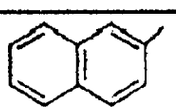
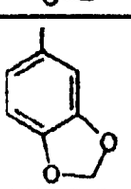
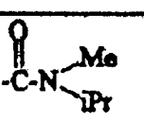
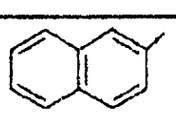
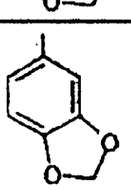
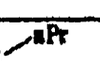
(I)

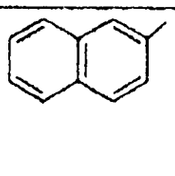
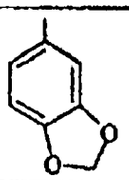
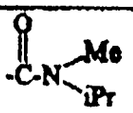
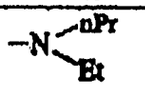
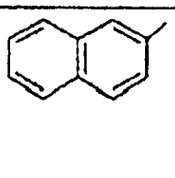
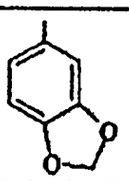
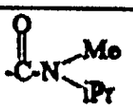
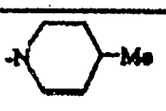
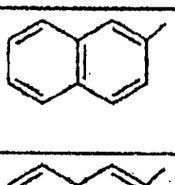
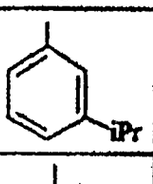
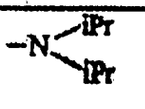
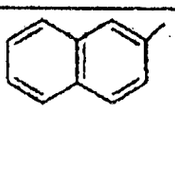
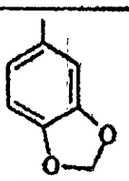
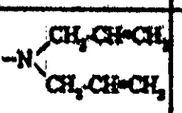
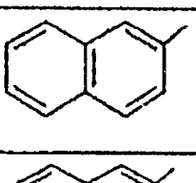
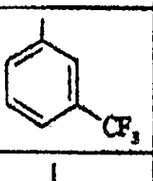
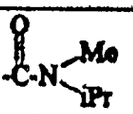
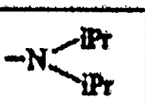
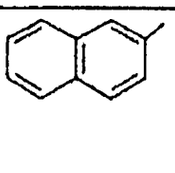
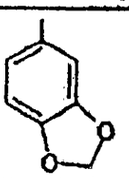
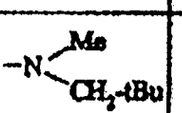
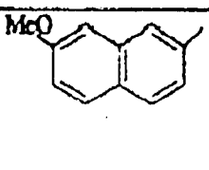
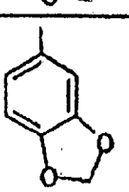
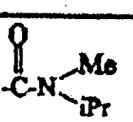
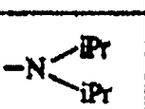
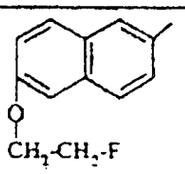
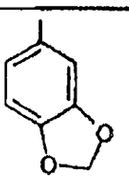
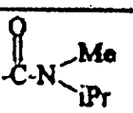
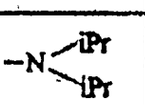
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
115					-
116 (R,R)					HCl
117					HCl
118					HCl
119 (R,R)					HCl
120					HCl
121					HCl
122(R,R)					HCl

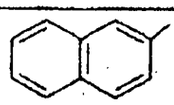
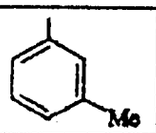
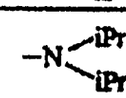
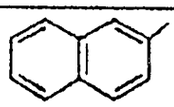
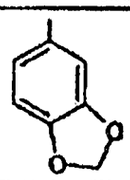
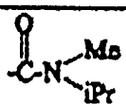
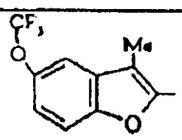
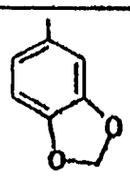
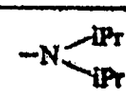
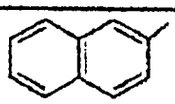
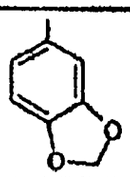
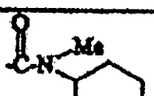
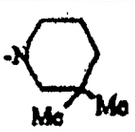
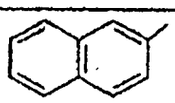
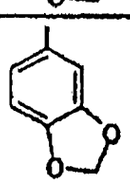
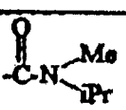
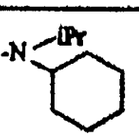
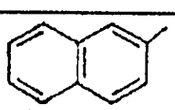
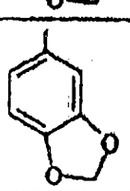
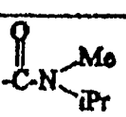
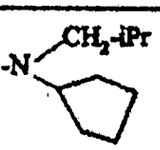
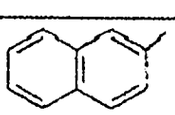
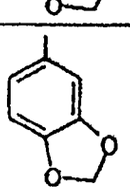
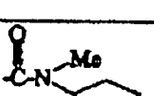
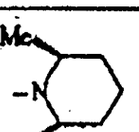
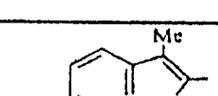
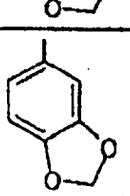
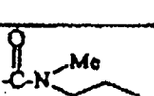
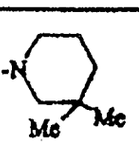
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
123 (R,R)					HCl
124 (R,R)					HCl
125 (R,R)					HCl
126					-
127					HCl
128					-
129 -					HCl
130 -					HCl

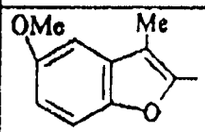
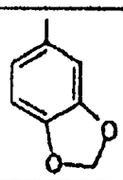
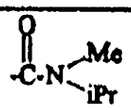
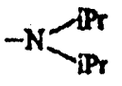
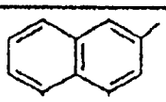
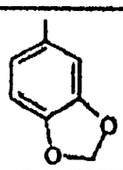
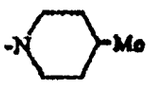
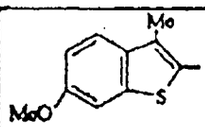
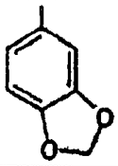
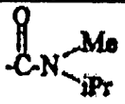
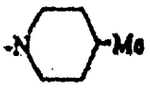
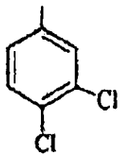
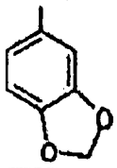
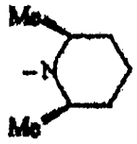
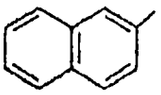
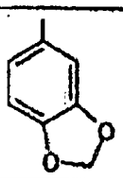
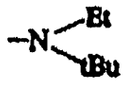
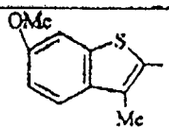
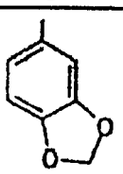
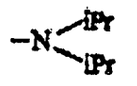
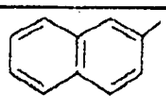
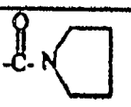
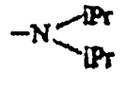
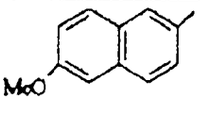
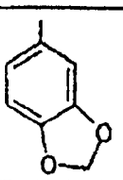
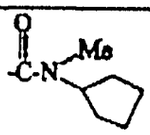
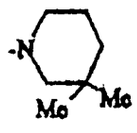
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N^{R_{11}}_{R_{12}}$	Sal
131					HCl
132					HCl
133					HCl
134 (R,R)					HCl
135 (R,R)					HCl
136					HCl
137					HCl
138					HCl

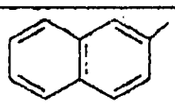
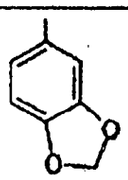
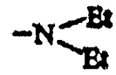
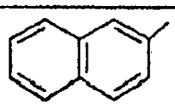
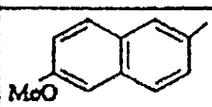
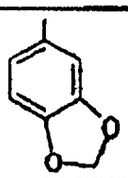
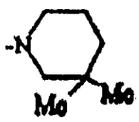
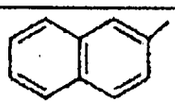
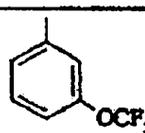
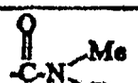
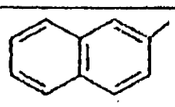
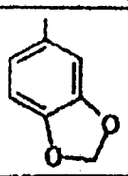
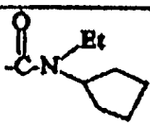
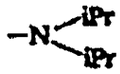
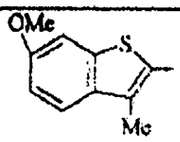
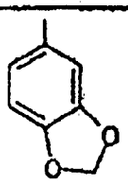
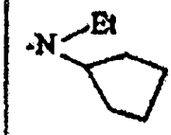
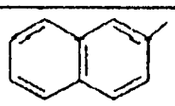
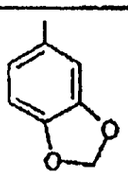
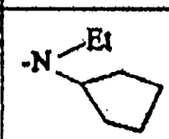
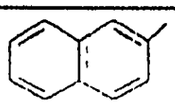
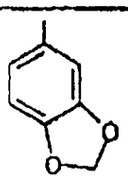
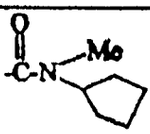
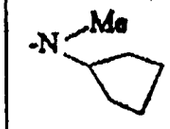
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N^{R_{11}}_{R_{12}}$	Sal
139 -					HCl
140 -					HCl
141 (R,R)					HCl
142 (R,R)					HCl
143 -					HCl
144 (R,R)					HCl
145 -					HCl
146 -					HCl

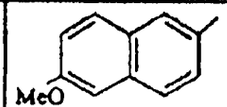
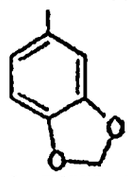
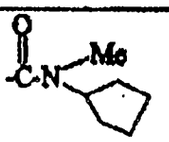
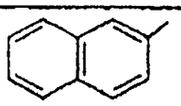
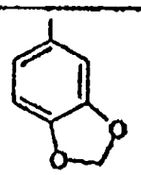
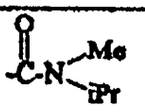
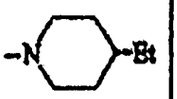
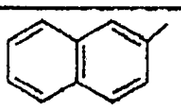
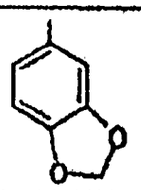
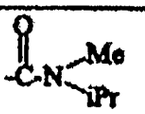
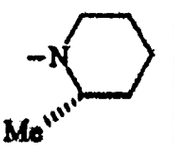
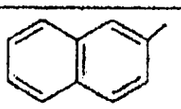
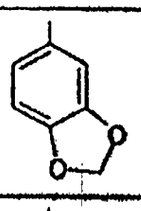
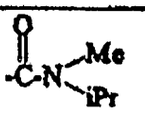
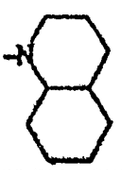
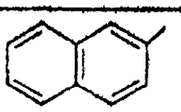
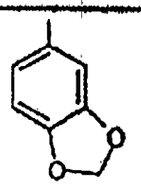
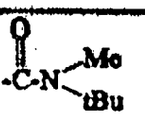
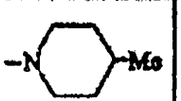
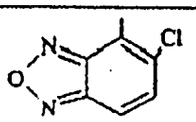
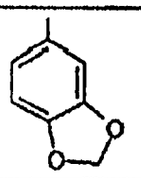
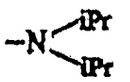
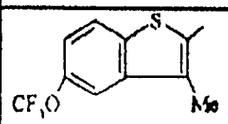
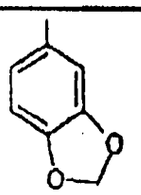
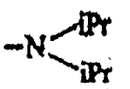
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N^{R_{11}}_{R_{12}}$	Sal
147					HCl
148 (R,R)					HCl
149					
150					HCl
151					HCl
152					HCl
153					HCl
154					HCl

Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
155					HCl
156					
157					HCl
158					HCl
159					HCl
160					HCl
161 (R,R)					HCl
162 (R,R)					HCl

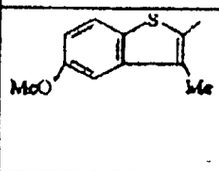
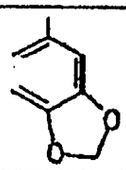
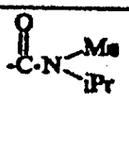
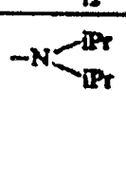
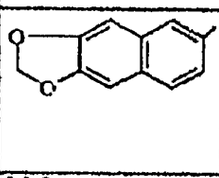
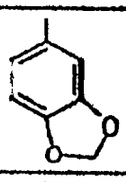
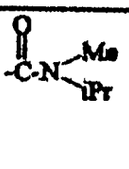
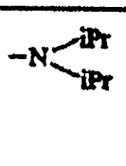
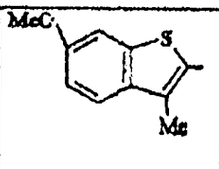
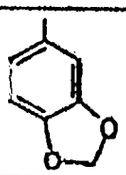
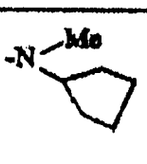
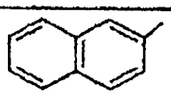
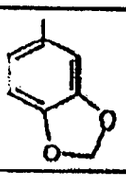
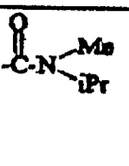
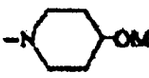
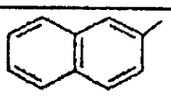
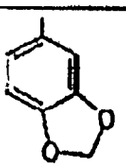
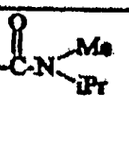
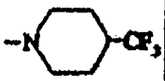
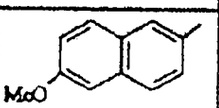
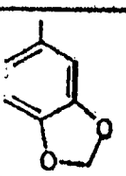
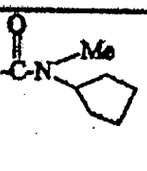
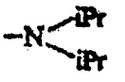
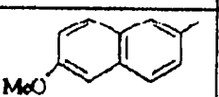
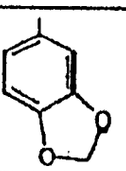
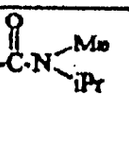
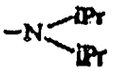
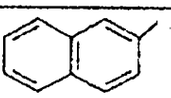
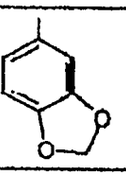
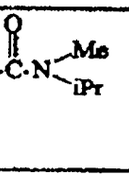
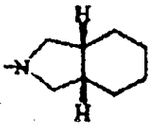
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
163 (R,R)					HCl
164 (R,R)					HCl
165 (R,R) a)					HCl
166 (R,R)					HCl
167					HCl
168					HCl
169 (R,R)					HCl
170 (R,R)					HCl

Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$NR_{11}R_{12}$	Sal
171 (R,R) a)					HCl
172 (R,R)					HCl
173 (R,R)					HCl
174 (R,R)					HCl
175					HCl
176 (R,R)					HCl
177					HCl
178 (R,R)					HCl

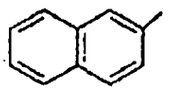
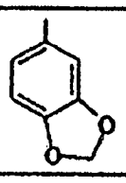
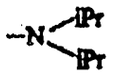
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
179 R,(R,S)					HCl
180					HCl
181 (R,R)					HCl
182					HCl
183					HCl
184 (R,R)					HCl
185 (R,R)					HCl
186 (R,R)					HCl

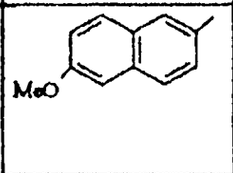
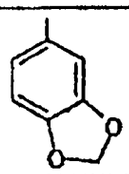
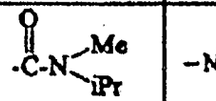
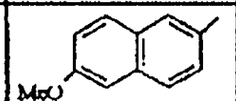
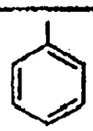
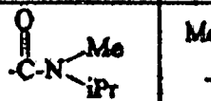
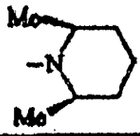
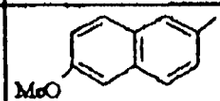
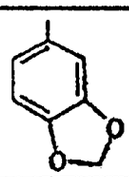
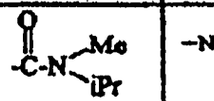
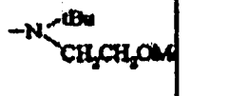
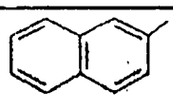
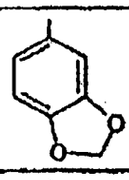
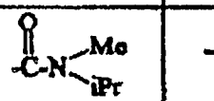
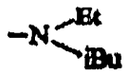
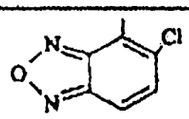
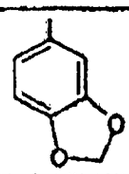
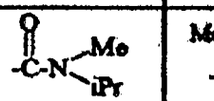
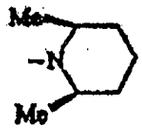
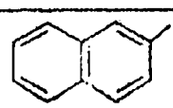
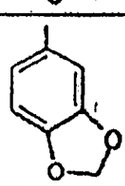
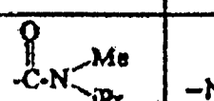
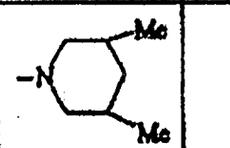
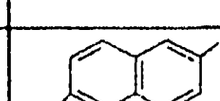
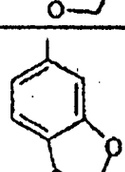
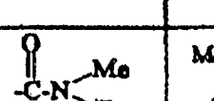
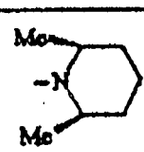
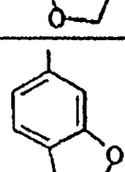
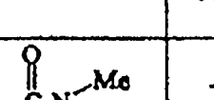
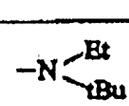
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
187 (R,R)					HCl
188 -					HCl
189 (R,R)					HCl
190 -					HCl
191 (R,(R,S))					HCl
192 (R,R)					HCl
193					HCl

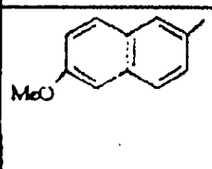
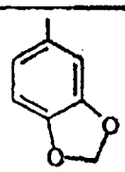
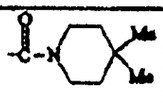
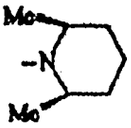
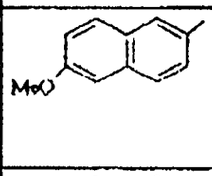
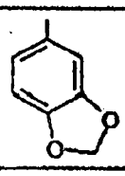
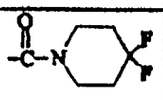
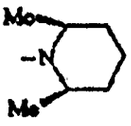
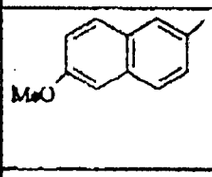
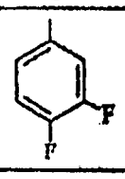
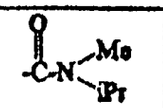
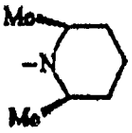
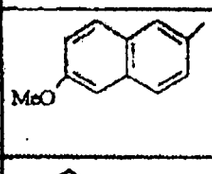
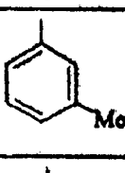
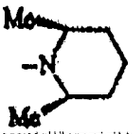
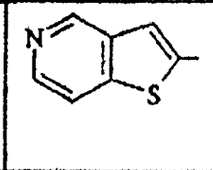
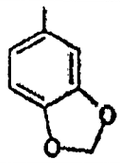
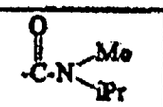
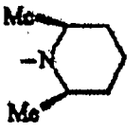
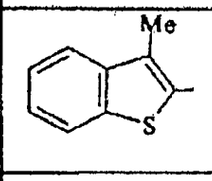
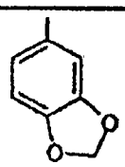
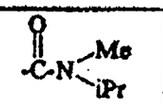
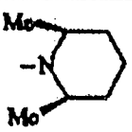
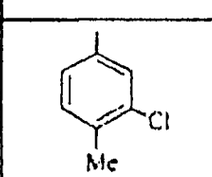
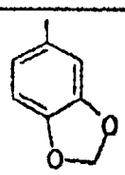
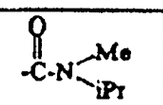
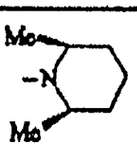
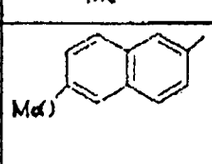
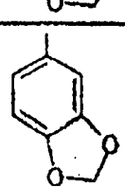
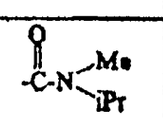
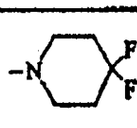
480

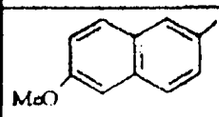
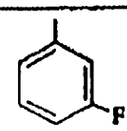
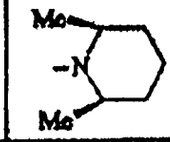
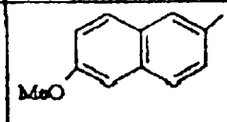
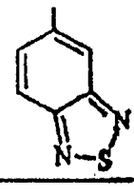
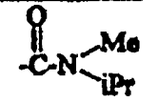
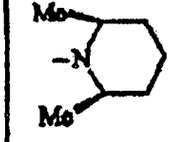
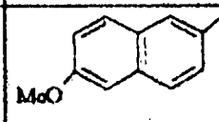
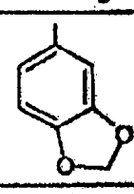
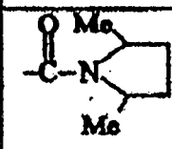
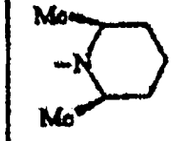
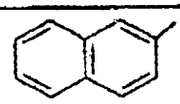
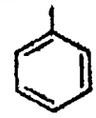
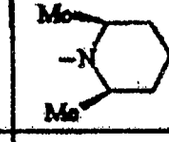
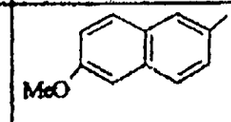
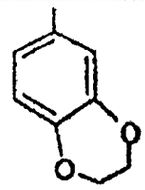
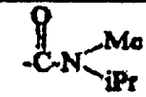
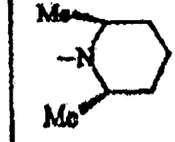
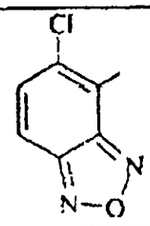
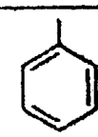
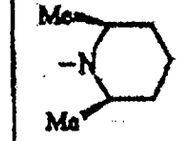
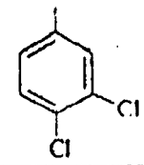
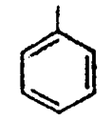
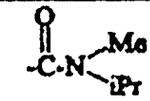
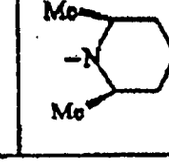
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
194 (R,R)					HCl
195					HCl
196 (R,R)					HCl
197					HPF_6
198 (R,R)					HCl
199					HCl
200 (R,R)					HCl
201					HCl

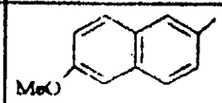
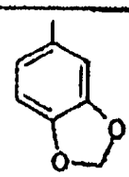
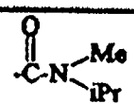
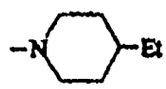
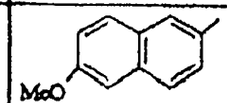
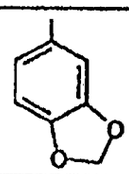
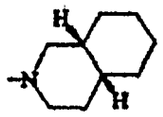
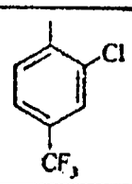
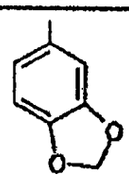
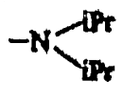
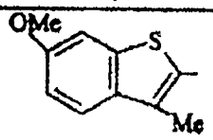
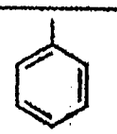
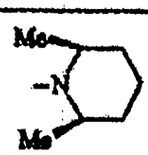
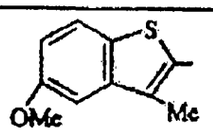
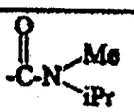
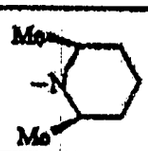
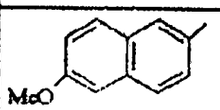
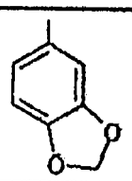
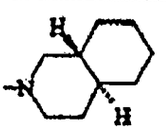
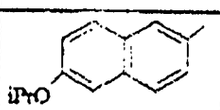
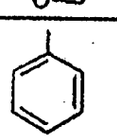
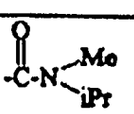
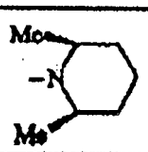
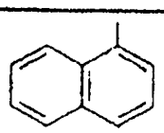
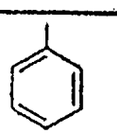
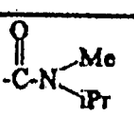
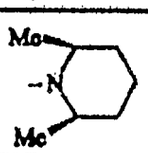
481

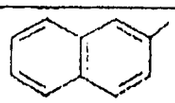
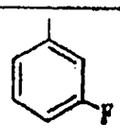
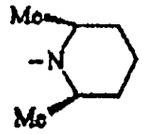
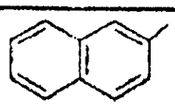
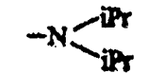
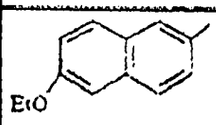
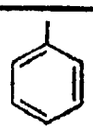
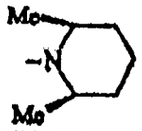
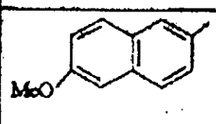
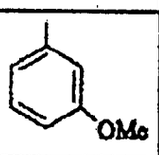
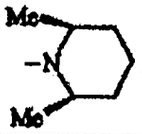
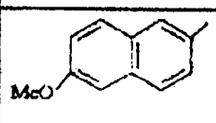
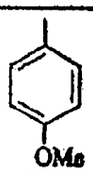
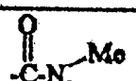
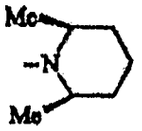
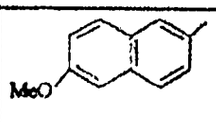
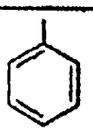
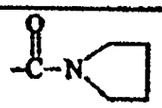
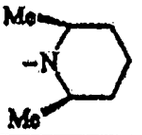
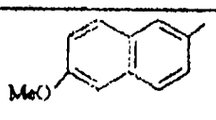
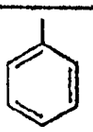
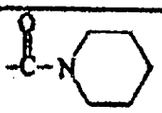
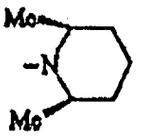
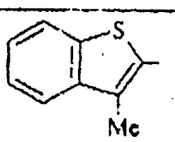
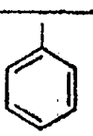
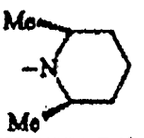
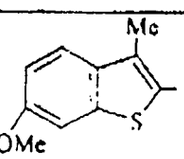
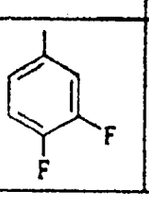
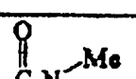
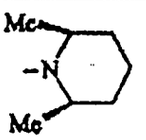
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N^{R_{11}}_{R_{12}}$	Sal
202 (R,R)					HCl

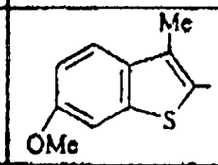
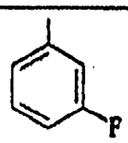
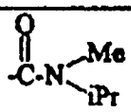
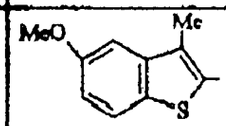
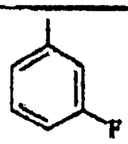
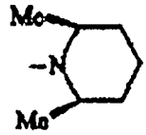
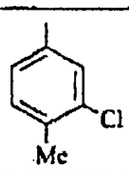
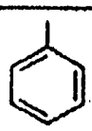
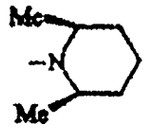
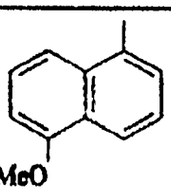
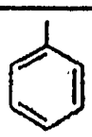
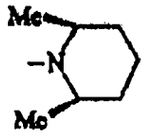
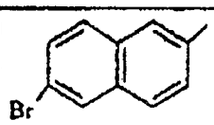
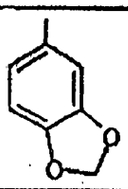
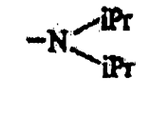
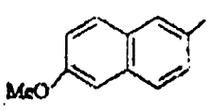
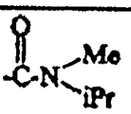
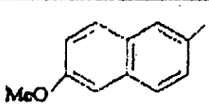
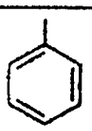
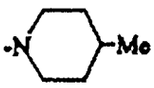
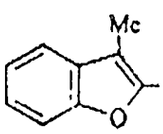
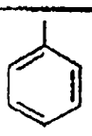
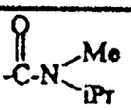
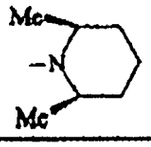
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
203					HCl
204 (R,R)					HCl
205 (R,R)					HCl
206					HCl
207 (R,R)					HCl
208					HCl
209 (R,R)					HCl
210 (R,R)					

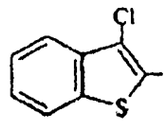
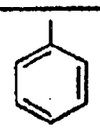
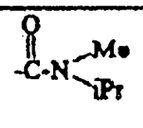
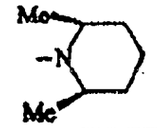
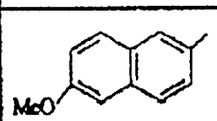
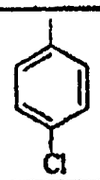
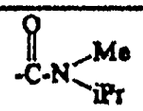
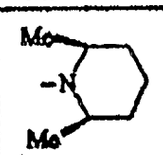
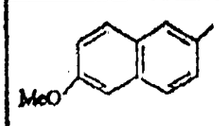
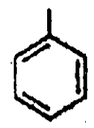
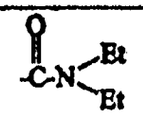
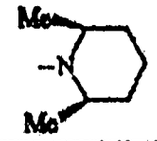
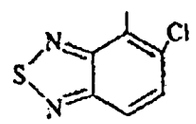
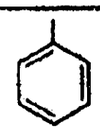
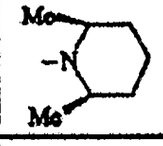
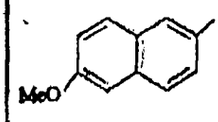
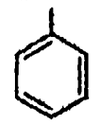
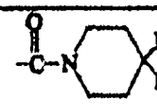
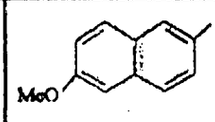
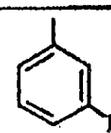
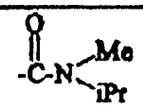
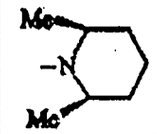
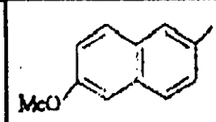
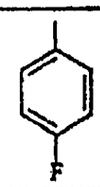
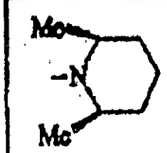
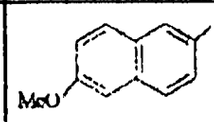
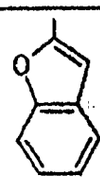
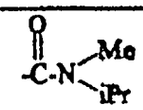
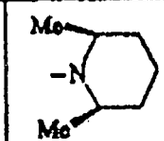
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
211					HCl
212					HCl
213					HCl
214 (R,R)					HCl
215 (R,R)					HCl
216 (R,R)					HCl
217 (R,R)					HCl
218 (R,R)					HCl

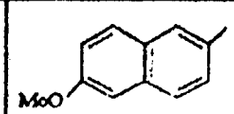
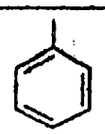
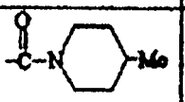
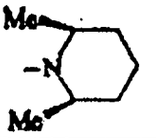
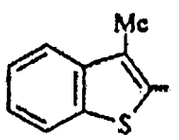
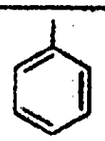
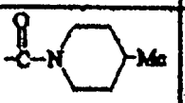
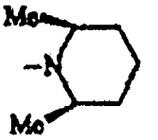
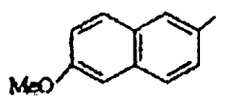
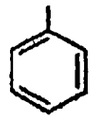
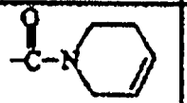
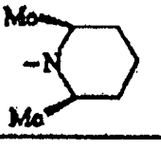
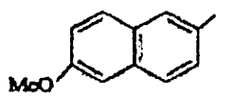
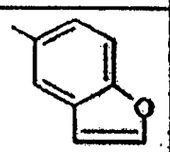
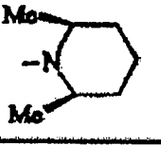
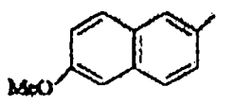
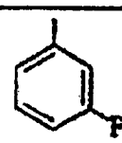
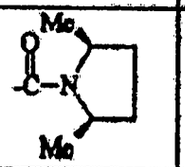
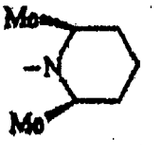
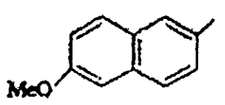
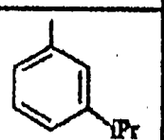
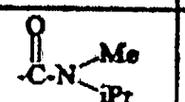
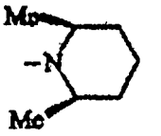
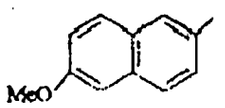
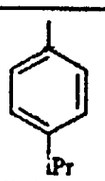
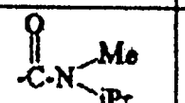
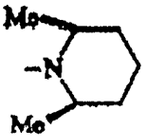
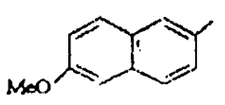
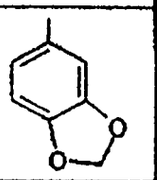
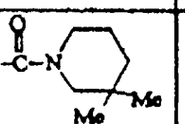
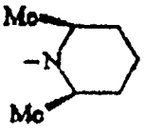
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
219					HCl
220					HCl
221					HCl
222 (R,R)					HCl
223 (R,R)					HCl
224 (R,R)					HCl
225 (R,R)					HCl

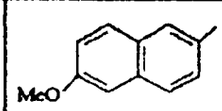
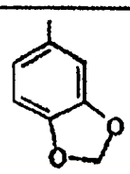
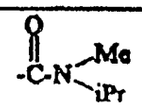
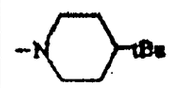
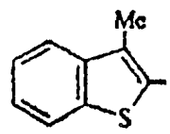
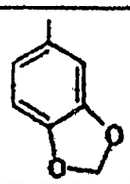
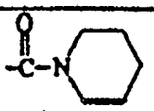
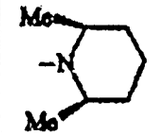
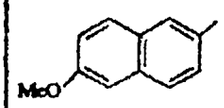
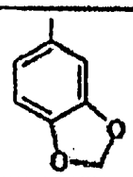
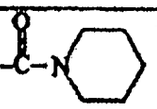
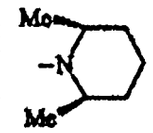
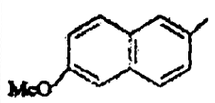
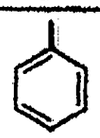
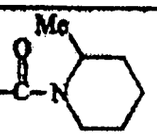
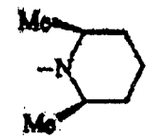
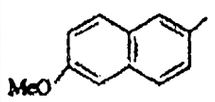
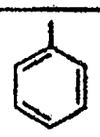
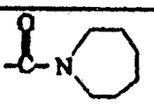
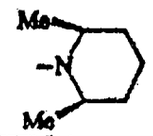
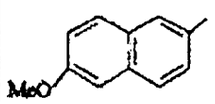
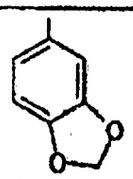
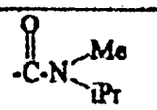
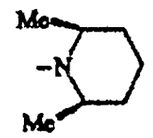
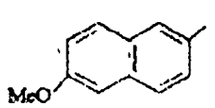
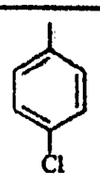
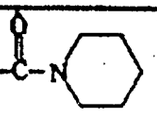
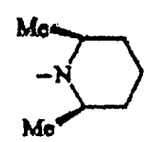
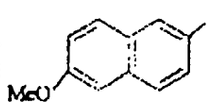
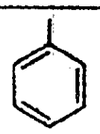
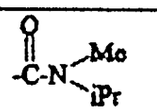
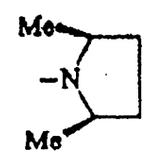
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
226 (R,R)					HCl
227 (R,R)					HCl
228					HCl
229 (R,R)					HCl
230 (R,R)					HCl
231 (R,R)					HCl
232 (R,R)					HCl
233 (R,R)					HCl

Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
234					HCl
235					HCl
236 (R,R)					HCl
237 ((R,S),R)					HCl
238 ((R,S),R)					HCl
239 (R,R)					HCl
240 (R,R)					HCl
241 (R,R)					HCl
242					HCl

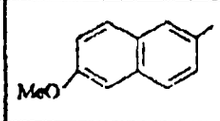
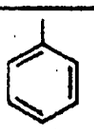
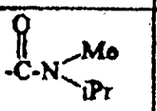
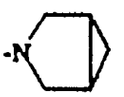
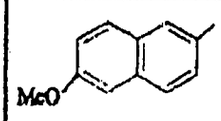
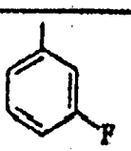
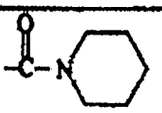
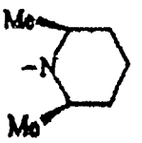
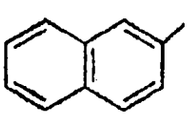
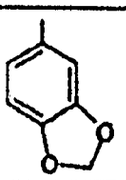
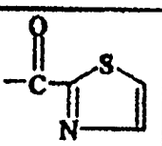
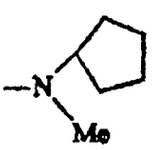
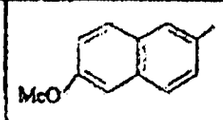
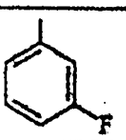
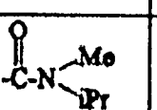
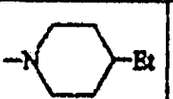
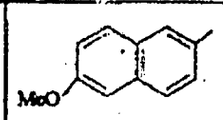
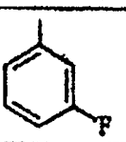
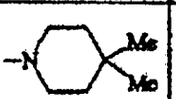
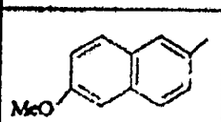
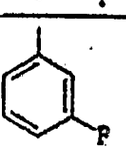
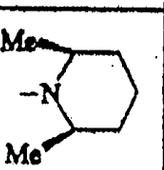
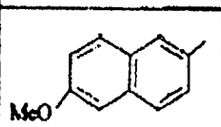
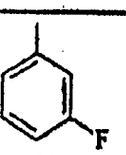
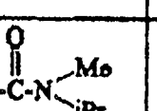
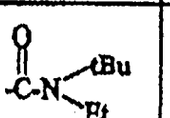
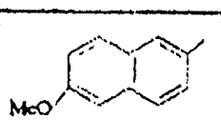
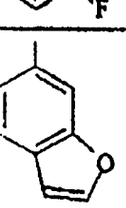
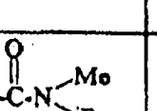
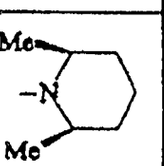
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
243					HCl
244					HCl
245 (R,R)					HCl
246 (R,R)					HCl
247 (R,R)					HCl
248 (R,R)					HCl
249 ((R),R,S))					HCl
250 (R,R)					HCl

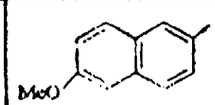
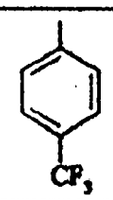
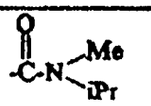
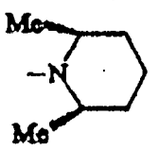
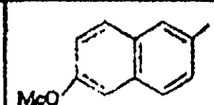
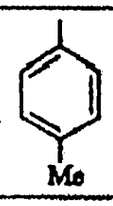
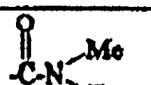
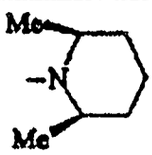
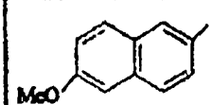
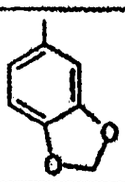
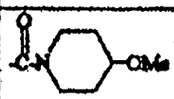
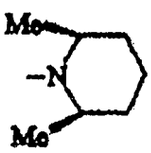
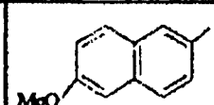
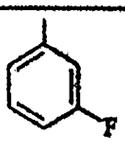
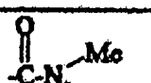
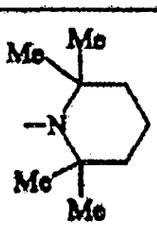
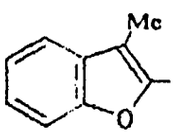
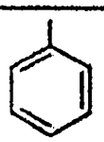
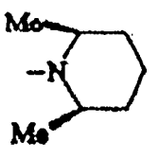
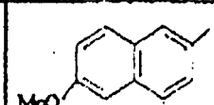
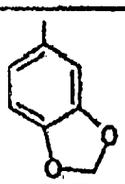
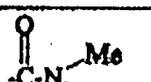
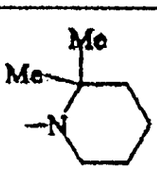
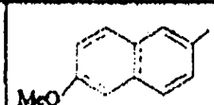
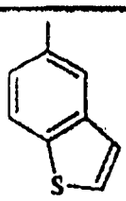
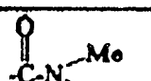
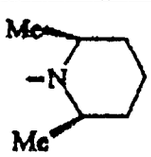
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
251 (R,R)					HCl
252 (R,R)					HCl
253 (R,R)					HCl
254 (R,R)					HCl
255 (R,R)					HCl
256 (R,R)					HCl
257					HCl
258 ((R,S),R)					HCl

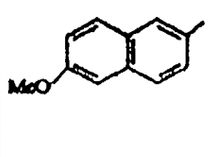
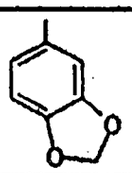
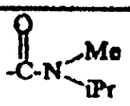
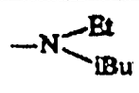
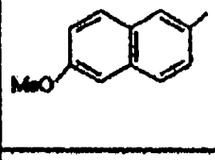
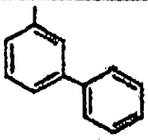
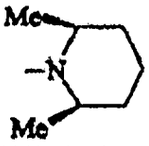
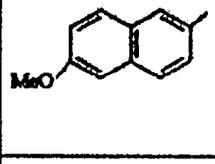
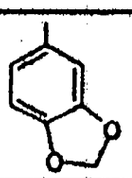
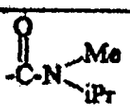
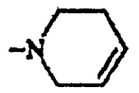
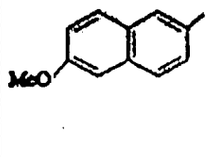
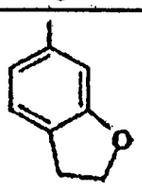
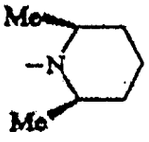
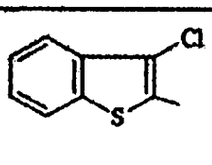
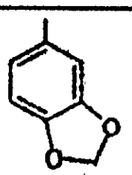
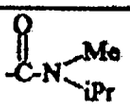
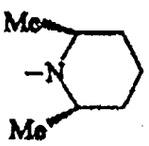
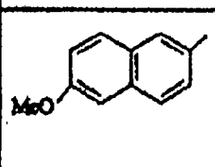
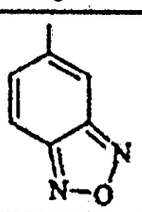
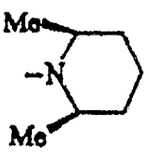
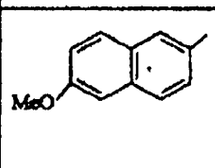
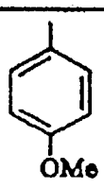
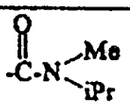
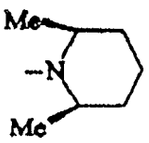
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
259 (R,R)					HCl
260 (R,R)					HCl
261 (R,R)					HCl
262 ((R,S),R)					HCl
263 (R,R)					HCl
264					HCl
265					HCl
266 (R,R)					HCl

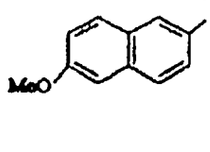
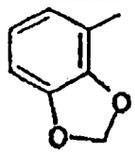
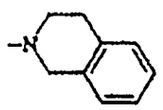
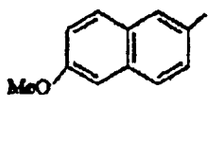
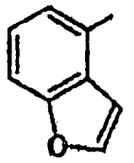
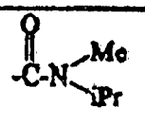
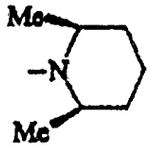
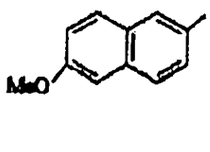
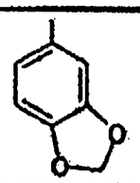
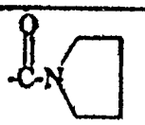
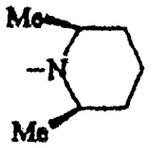
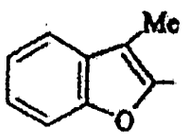
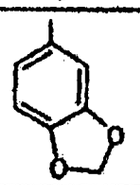
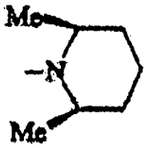
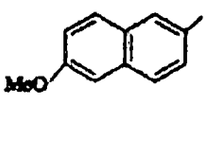
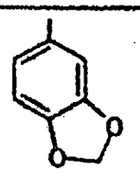
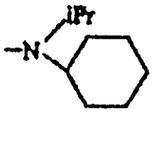
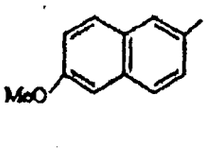
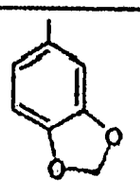
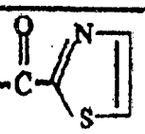
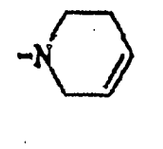
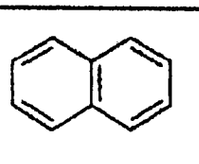
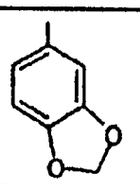
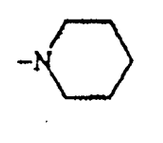
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
267 (R,R)					HCl
268 (R,R)					HCl
269 (R,R)					HCl
270 (R,R)					HCl
271 (R,R)					HCl
272 ((R,S),R)					HCl
273 (R,R)					HCl
274 (R,R)					HCl

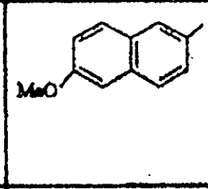
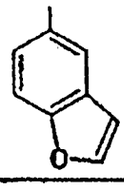
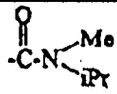
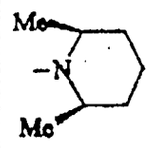
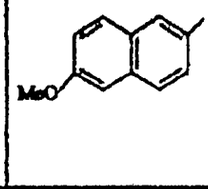
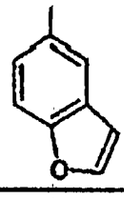
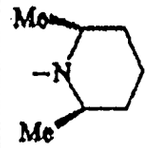
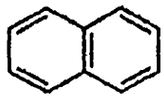
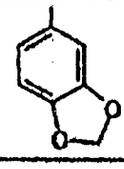
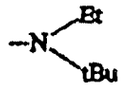
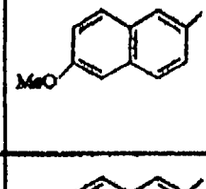
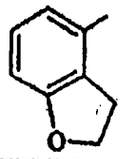
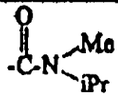
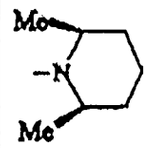
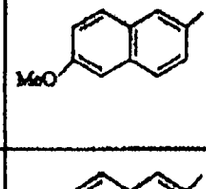
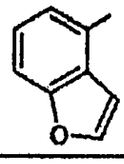
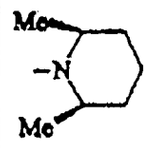
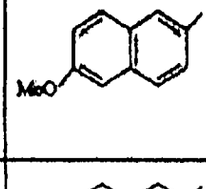
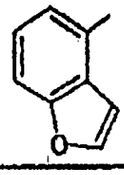
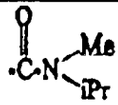
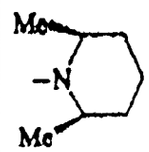
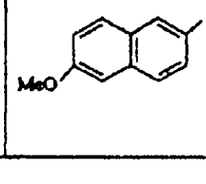
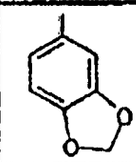
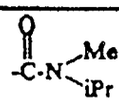
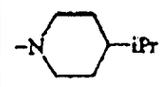
491

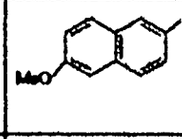
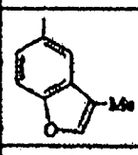
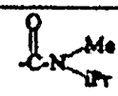
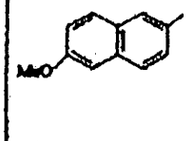
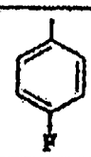
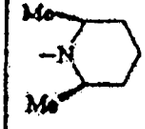
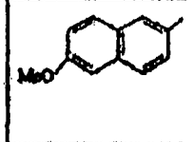
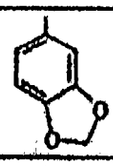
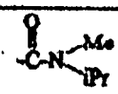
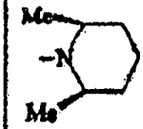
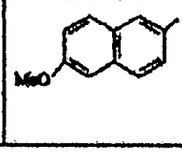
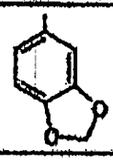
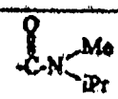
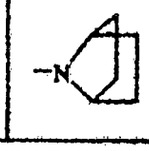
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
275 (R,R)					HCl
276 (R,R)					HCl
277					HCl
278 (R,R)					HCl
279 (R,R)					HCl
280 (R,R)					HCl
281 (R,R)					HCl
282 ((R,S),R)					HCl

Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N^{R_{11}}_{R_{12}}$	Sal
283 ((R,S),R)					HCl
284 (R,R)					HCl
285 (R,R)					HCl
286					HCl
287 (R,R)					HCl
288 (R,R)					HCl
289 ((R,S),R)					HCl

Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
290 (R,R)					HCl
291 ((R,S),R)					HCl
292 (R,R)					HCl
293 ((R,S),R)					HCl
294 (R,R)					HCl
295 ((R,S),R)					HCl
296 (R,R)					HCl

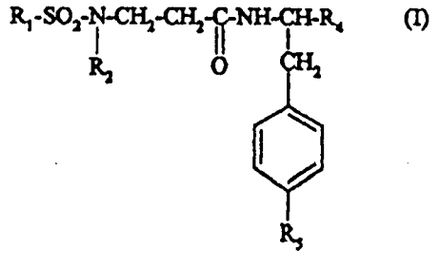
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N(R_{11})(R_{12})$	Sal
297 (R,R)					HCl
298 ((R,S),R)					HCl
299 (R,R)					HCl
300 (R,R)					HCl
301 (R,R)					HCl
302 (R,R)					HCl
303					HCl

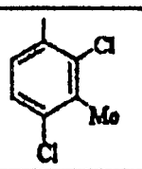
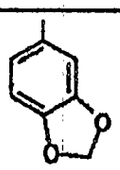
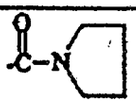
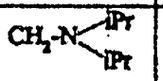
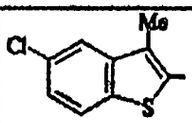
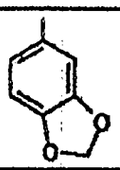
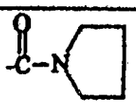
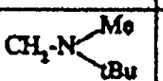
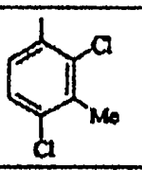
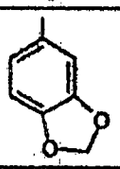
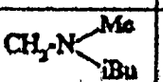
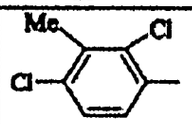
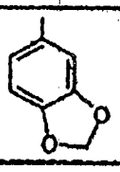
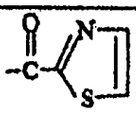
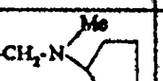
Ejemplos	R_1	R_3	R_4	$N^{R_{11}}_{R_{12}}$	Sal
304 (S,R)					(CF_3CO_2H)
305 242142A (R,R)					(CF_3CO_2H)
306 (R,R)					HCl
307 ((R,S),R)					HCl
308 (S,R)					(CF_3CO_2H)
309 (R,R)					(CF_3CO_2H)
310 (R,R)					HCl

Ejemplos	R_1	R_5	R_4	$N^{R_{11}}_{R_{12}}$	Sal
311 ((R,S),R)					HCl
312 (R,R)					HCl
313 (S,S)					HCl
314 (R,R)					HCl

a) Para esos compuestos el cloruro de sulfonilo intermediario (VI) se obtiene de acuerdo con la preparación 1.32.

CUADRO XI



Ejemplos	R_1	R_2	R_4	R_5	Sal
315 (R)					HCl
316 (R)					HCl
317					HCl
318					HCl

Por otra parte, se han preparado varios compuestos conformes a la invención por un método llamado "síntesis paralela", haciendo actuar diferentes halogenuros de sulfonilo de fórmula R_1SO_2Hal sobre un compuesto de fórmula (V) en la cual Y representa $CONR_8R_9$ y Z representa $CH_2NR_{11}R_{12}$.

EJEMPLOS 319 a 335

498

A) Se prepara una solución de 0,98 g del compuesto de la preparación 3.2, en una mezcla de 40 ml de CH_3CN y 10 ml de DCM.

B) Se preparan tubos que contienen, cada uno:

- 1,014 ml de la solución preparada en A, ó sea 40 µmoles;
- 1,2 equivalente de cloruro de sulfonilo de fórmula R_1SO_2Cl, ó sea 48 µmoles;
- 1,5 equivalente de resina morfolinometilpoliestireno de 3,64 mmol/g, ó sea 16,5 mg de resina.

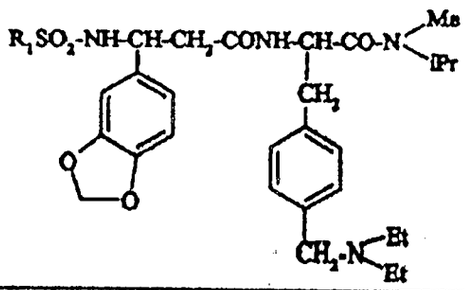
C) Los tubos se colocan bajo agitación durante 24 horas a TA luego se trata cada uno, por medio de 0,6 equivalente de resina tris-(2-aminometil)amina ó sea 6 mg.

Para cada tubo, se filtra, se concentra, luego se retoma el medio por DMSO para obtener una solución que contiene 1 µmol por litro del compuesto esperado. La naturaleza del compuesto formado y su pureza se controlan por la medición del tiempo de retención (tR en minutos) HPLC y del espectro de masa.

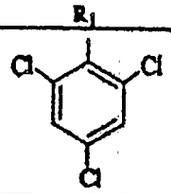
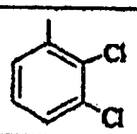
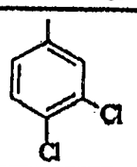
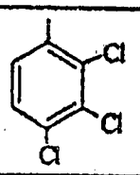
Las soluciones de los compuestos conformes a la invención obtenidas, se utilizan tal cual para medir la afinidad de dichos compuestos con los receptores B_1 de la bradiquinina.

En los siguientes ejemplos, los cloruros de sulfonilo R_1SO_2Cl utilizados son comerciales.

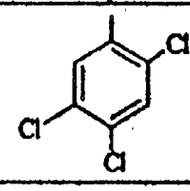
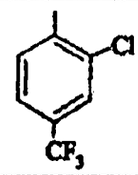
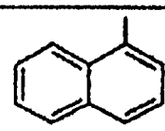
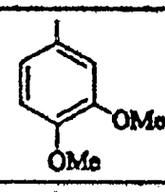
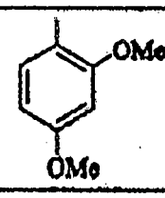
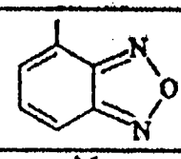
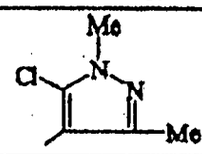
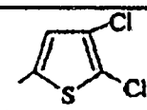
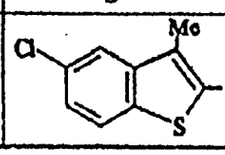
CUADRO XII



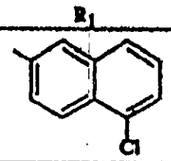
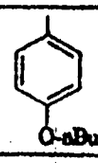
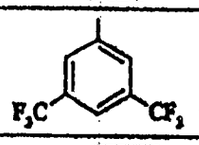
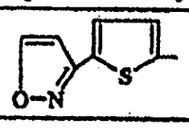
(I)

Ejemplos	R_1	masa	tR (minutos)
319		738	4,19
320		704	4,02
321		704	4,13
322		738	4,2

500

Ejemplos	R_1	masa	tR (minutos)
323		738	4,25
324		738	4,19
325		686	3,97
326		696	3,56
327		696	3,7
328		678	3,72
329		688	3,41
330		710	4,17
331		740	4,31

501

Ejemplos	R_1	masa	tR (minutos)
332		720	4,3
333		708	4,26
334		772	4,33
335		709	3,82

EJEMPLOS 336 a 338

A) Se prepara una solución de 1,924 g del compuesto de la preparación 3.1 en 100 ml de CH_3CH.

B) Se preparan tubos que contienen, cada uno:

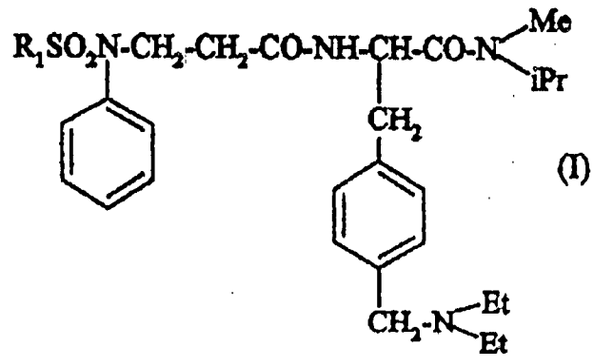
- 941 µl de la solución preparada en A, ó sea 40 µmoles;
- 1,2 equivalente de cloruro de sulfonilo de fórmula R_1SO_2Cl, ó sea 48 µmoles;
- 1,5 equivalente de resina morfolinometilpoliestireno de 3,64 mmol/g, ó sea 16,5 mg de resina;

- 0,2 equivalente de resina DMAP/poliestireno, útil como activador.

C) Los tubos se colocan bajo agitación durante 24 horas a TA luego se trata cada uno, por medio de 0,6 equivalente de resina tris-(2-aminometil)amina ó sea 6 mg. Para cada tubo, se filtra, se concentra, luego se retoma el medio por DMSO para obtener una solución que contiene 1 µmol por litro del compuesto esperado. La naturaleza del compuesto formado y su pureza se controlan por la medición del tiempo de retención (tR en minutos) HPLC y del espectro de masa.

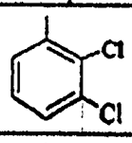
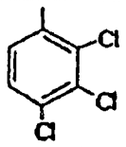
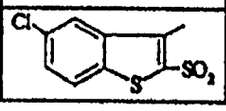
Las soluciones de los compuestos conformes a la invención obtenidas, se utilizan tal cual para medir la afinidad de dichos compuestos con los receptores B_1 de la bradiquinina.

CUADRO XIII



(I)

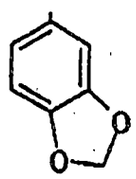
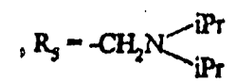
503

Ejemplos	R_1	masa	tR (minutos)
336		660	4,49
337		694	4,9
338		696	5,1

EJEMPLOS 339 a 353

Preparación

(R,R)-2-(((3-amino-3-benzol[1,3]dioxol-5-il)propanoil)amino)-3-(4-(diisopropilaminometil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropionamida.

(IV) (R,R) : X = H, R_2 = H, R_3 =  , R_4 =  , R_5 = 

A) Se disuelven 8,6 g de trifluoroacetato obtenido en el Ejemplo 38, etapa B en DCM y se lava por medio de una solución saturada de $NaHCO_3$ luego NaCl saturado. Después de

secar y concentrar, se obtienen 5,43 g del compuesto esperado en forma de espuma seca.

B) se prepara una solución de 524,7 mg del compuesto de la Preparación A en 25 ml de CH_3CN.

C) Se preparan tubos que contienen, cada uno:

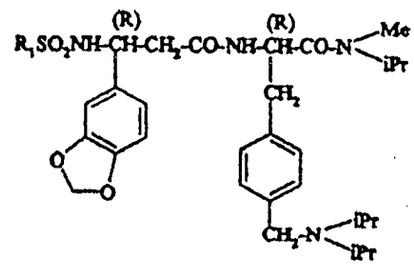
- 1 ml de la solución preparada en B, ó sea 40 µmoles;
- 1,2 equivalente de cloruro de sulfonilo de fórmula R_1SO_2Cl ó sea 48 µmoles;
- 1,5 equivalente de resina morfolinometilpoliestireno de 3,64 µmol/g ó sea 16,5 mg de resina;

D) Los tubos se colocan bajo agitación durante una noche a TA luego se trata cada uno, por medio de 0,6 equivalente de resina tris-(2-aminometil)amina ó sea 6 mg. Para cada tubo, se filtra, se concentra, luego se retoma el medio por DMSO para obtener una solución que contiene 1 µmol por litro del compuesto esperado. La naturaleza del compuesto formado y su pureza se controlan por la medición del tiempo de retención (tR en minutos) HPLC y del espectro de masa.

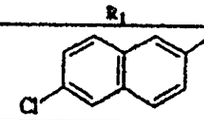
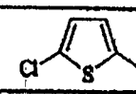
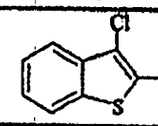
Las soluciones de los compuestos conformes a la invención obtenidas, se utilizan tal cual para medir la afinidad de dichos compuestos con los receptores B$_2$ de la bradiquinina.

505

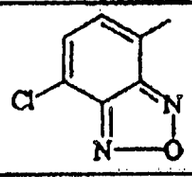
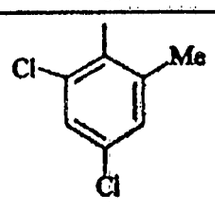
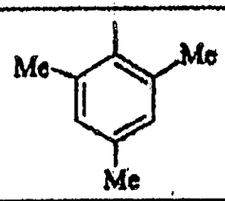
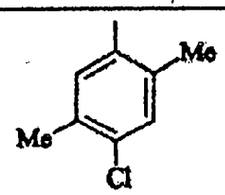
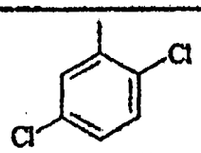
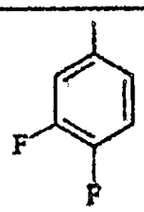
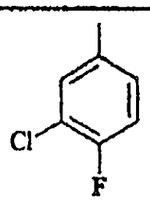
CUADRO XIV



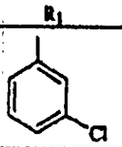
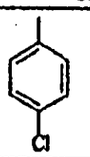
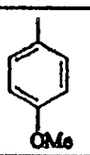
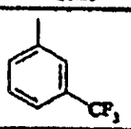
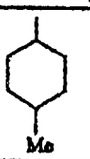
(I)

Ejemplos	R_1	masa	tR minutos
339		748	5,22
340		704	4,79
341		754	5,08

506

Ejemplos	R_1	masa	tR minutos
342		740	4,78
343		746	5,17
344		706	5,06
345		726	5,22
346		732	4,94
347		700	4,73
348		716	4,9

507

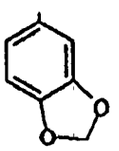
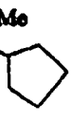
Ejemplos	R_1	masa	tR minutos
349		696	4,77
350		698	4,8
351		694	4,47
352		732	4,96
353		678	4,64

EJEMPLOS 354 a 363

Preparación

(R,R)-2-(((3-amino-3-benzo[1,3]dioxol-5-il)propanoil)amino)-3-(4-(N-metil-N-ciclopentilaminometil)fenil)-N-isopropil-N,N-disopropilpropionamida.

508

(IV) (R,R) : X = H, R_2 = H, R_3 =  , R_4 = CON(Me)(iPr) , R_5 = $-CH_2N$(Me) 

Ese compuesto se prepara a partir de los compuestos obtenidos en las Preparaciones 2.47 y 1.13: esos 2 compuestos se someten a reacción luego de la desprotección necesaria y se obtiene después de la desprotección el compuesto esperado en forma de un ditrifluoroacetato.

A) Se disuelven 210 mg de ese ditrifluoroacetato en DCM y se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$, luego NaCl saturado. Después de secar y concentrar, se obtiene 141 mg del compuesto esperado en forma de aceite.

B) Se prepara una solución de 141 mg del compuesto de la etapa A en 20 ml de CH_3CN.

C) Se preparan tubos que contienen, cada uno:

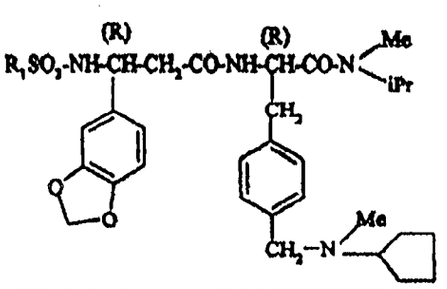
- 1,48 ml de la solución preparada, ó sea 20 µmoles;
- 1,2 equivalente de cloruro de sulfonilo de fórmula R_1SO_2Cl ó sea 24 µmoles;
- 1,5 equivalente de resina morfolinometilpoliestireno de 3,64 µmol/g ó sea 8,24 mg de resina;

D) Los tubos se colocan bajo agitación durante una noche a TA luego se trata cada uno, por medio de 0,6 equivalente de resina tris-(2-aminometil)amina ó sea 3 mg.

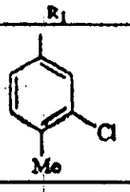
509

Para cada tubo, se filtra, se concentra, luego se retoma el medio por DMSO para obtener una solución que contiene 1 µmol por litro del compuesto esperado. La naturaleza del compuesto formado y su pureza se controlan por la medición del tiempo de retención (tR en minutos) HPLC y del espectro de masa.

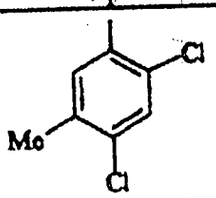
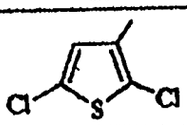
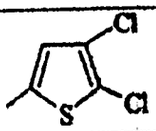
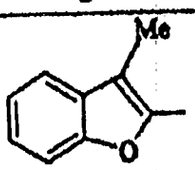
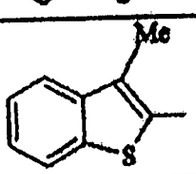
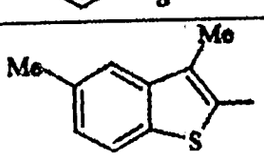
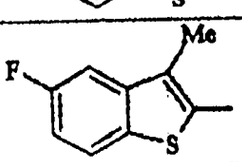
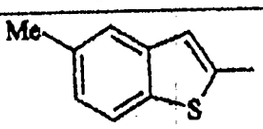
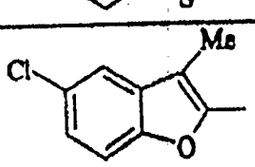
CUADRO XIV



(I)

Ejemplos	R_1	masa	tR minutos
354		710	4,62

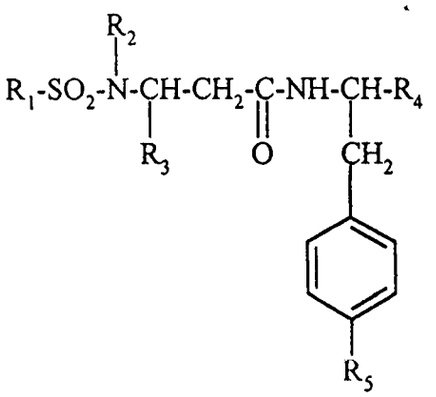
510

Ejemplos	R_1	Masa	tR minutos
355		744	4,87
356		736	4,7
357		736	4,83
358		702	4,51
359		732	4,73
360		746	4,92
361		750	4,79
362		732	4,81
363		750	4,95

S11

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



(I)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, isoquinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; dichos radicales heterocíclicos están no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, 1,3-tiazol-2-ilo, furilo, tienilo, dicho radical heterocíclico está no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno o por un grupo alquilo(C_1-C_4);
- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridilo, indanilo, y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo -$CONR_8R_9$; un grupo -$CSNR_8R_9$; un grupo -COR_{13} ; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por uno o varios grupos metilo o átomos de halógeno;

S13

- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ ó $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); fenilo; trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo (C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepin-1-ilo, piperidinilo no substituido o substituido por uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4) o alcoxi(C_1-C_4) o trifluorometilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo, piperazinilo no substituido o substituido por uno o varios grupos alquilo(C_1-C_4);
- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede

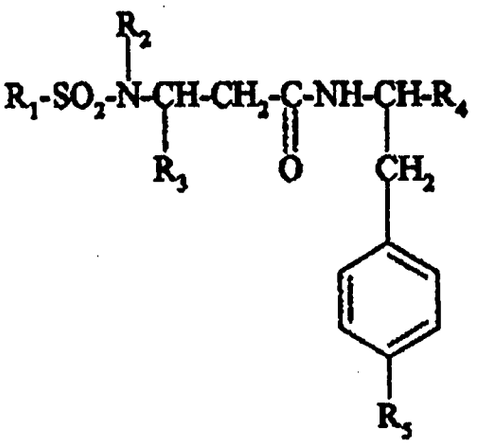
además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo-$CH_2NR_{11}R_{12}$, entonces, dichos grupos son idénticos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno (C_2-C_4); ω-halogenoalquileno(C_2-C_4),
- o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo (C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;

- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

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



(Ibis)

en la cual:

- R_1 representa un grupo fenilvinilo; fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; naftilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; tetrahidronaftilo; un radical heterocíclico elegido entre quinolilo, 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-

c]piridin-2-ilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; dichos radicales heterocíclicos son no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;

- R_2 representa hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no substituido o substituido en -2 por dos átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;
- o bien R_2 representa un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo; piridilo; indanilo; y R_3 representa hidrógeno;
- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10}; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, bencimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por un metilo;
- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$;

- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilespiro-4-piperidin-1-ilo;
- R_{10} representa un átomo halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5

representa un grupo-$CH_2NR_{11}R_{12}$, dichos grupos son por lo tanto idénticos;

- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente, hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno(C_2-C_4); ω-halógenoalquileno(C_2-C_4);
- o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilespiropiperidinilo(C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, no substituidos o substituidos una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno, fenilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_1

representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofen-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo.

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_2 representa hidrógeno y preferentemente R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno.

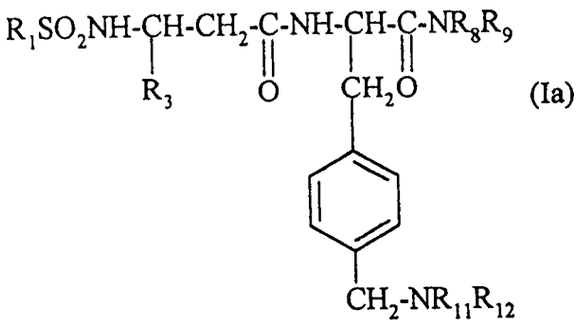
5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$ y preferentemente $-NR_8R_9$ representa un radical dialquilamino(C_1-C_4), muy particularmente un radical N-metilisopropilo; pirrolidinilo o piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ en el cual $-NR_{11}R_{12}$ representa un radical etilisobutilamino, etilisopropilamino, etil*terc*butilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un

520

radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 de fórmula:



(Ia)

en la cual:

- R_1 representa un grupo 2,4-dicloro-3-metilfenilo, naftilo, 6-metoxinaft-2-ilo, 3-metilbenzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-cloro-benzotiofen-2-ilo, 3-metil-5-metoxibenzotiofen-2-ilo, 3-metil-6-metoxibenzotiofen-2-ilo o 3-metil-1-benzofuran-2-ilo;
- R_3 representa un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo o fenilo no substituido o substituido por un halógeno;
- R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical dialquilamino(C_1-C_4), pirrolidinilo ou piperidinilo no substituido o substituido una o dos veces por un metilo o un halógeno;
- R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno a los cuales están unidos, constituyen un radical

etilisobutilamino, etilisopropilamino, etil*ter*butilamino, diisopropilamino, ciclopentilmetilamino, ciclopentiletilamino o un radical piperidinilo no substituido o substituido una o varias veces por un metilo o un halógeno;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos y/o sus solvatos o sus hidratos.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 elegido entre:

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(4-((ciclopentil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((*terc*-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

S22

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil) metil) fenil)-2-((3-(((5-metoxi-3-metil-1-benzotiofen-2-il)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) N-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) bencil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenil-N-(1-piperidinilcarbonil) propanamida;

- (R,R) 2-((3-(4-clorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil) fenil)-2-((3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino)-3-fenilpropanoil)amino)-N,N-dietilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(3-fluorofenil)-3-(((6-metoxi-2-naftil)sulfonil)amino) propanoil)amino)-3-(4-((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((3-metil-1-benzofuran-2-il)sulfonil) amino)propanoil)amino)-3-(4-

((2,6-cis-dimetil-1-piperidinil)metil)fenil)-N-isopropil-N-metilpropanamida;

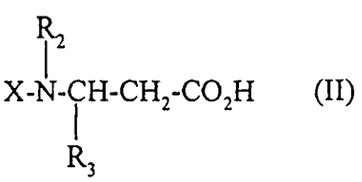
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-((2-naftilsulfonil)amino)propanoil) amino)-3-(3-((*terc*-butil(etil)amino)metil)fenil)-N-isopropil-N-metil propanamida;

- (R,R) 3-(4-(7-azabiciclo[2.2.1]hept-7-ilmetil)fenil)-2-((3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-(((6-metoxinaftil)sulfonil) amino)propanoil)amino)-N-isopropil-N-metil propanamida;

así como sus sales y/o solvatos y/o hidratos.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), de sus sales y/o solvatos o hidratos, **caracterizado** porque:

se hace reaccionar un ácido o un derivado funcional de ese ácido de fórmula:

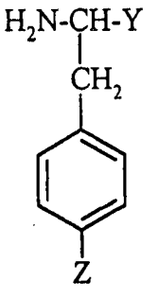


(II)

en la cual R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, X representa ó bien hidrógeno, ó bien un grupo R_1-SO_2- en el cual R_1 es tal como se ha definido para un compuesto

S24

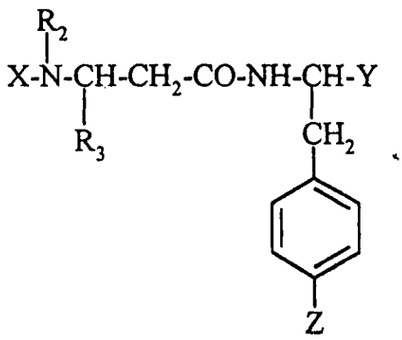
de fórmula (I) en la reivindicación 1, ó bien un grupo N-protector, con un compuesto de fórmula:



(III)

en la cual Y representa ó bien R_4 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un alcoxicarbonilo(C_1-C_4) , y Z representa ó bien R_5 tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), ó bien un grupo -CN, a condición que cuando Y representa R_4 que representa un fenilo substituido por un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, Z represente R_5 que representa un grupo -$CH_2NR_{11}R_{12}$, R_{11} y R_{12} sean tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I); y,

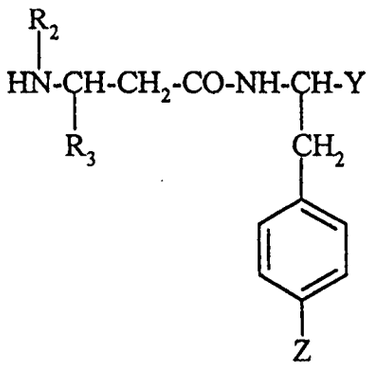
- cuando X = R_1SO_2-, Y = R_4 y Z = R_5, se obtiene el compuesto de fórmula (I) esperado;
- o cuando X ≠ R_1SO_2 y/o Y ≠ R_4 y/o Z ≠ R_5, es decir cuando al menos uno de los grupos X, Y, Z representa respectivamente X = H o grupo N-protector, Y = alcoxicarbonilo(C_1-C_4), Z = -CN, se somete el compuesto así obtenido de fórmula:



(IV)

a una o varias de las etapas siguientes:

- cuando X representa un grupo N-protector, se elimina ese grupo y se hace reaccionar el compuesto así obtenido de fórmula:



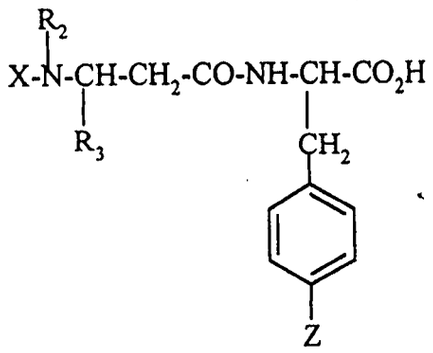
(V)

con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:

$$R_1SO_2\text{-Hal} \qquad \text{(VI)}$$

en la cual Hal representa un halógeno;

- cuando Y representa un alcoxicarbonilo(C_1-C_4), se hidroliza y se hace reaccionar el ácido así obtenido o un derivado funcional de este ácido de fórmula:



(VII)

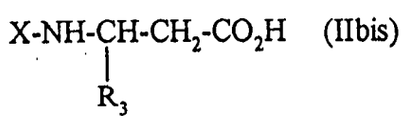
con un compuesto de fórmula:

HNR_8R_9 (VIII) ;

en la cual R_8 y R_9 son tal como se los ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

- cuando Z representa un grupo -CN, se transforma ese grupo en R_5.

10. Compuesto de fórmula:



(IIbis)

en la cual:

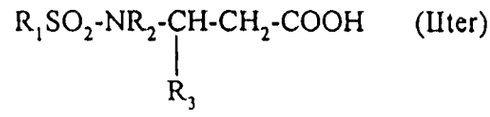
- X representa hidrógeno o un grupo N-protector;

  R_3 representa un radical heterocíclico elegido entre: (2,2-difluoro)benzo[1,3] dioxol-5-il, 3-isopropilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 1-benzofuran-

6-ilo, 1-benzofuran-4-ilo, 1-benzofuran-3-metil-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo ;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros.

11. Compuestos de fórmula:



$$R_1SO_2\text{-}NR_2\text{-}\underset{\displaystyle R_3}{\underset{|}{CH}}\text{-}CH_2\text{-}COOH \qquad \text{(IIter)}$$

en la cual :

- R_1 representa un fenilvinilo; un heterociclo elegido entre 1-benzofuran-2-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, tien-2-ilo, 5-isoxazoltien-2-ilo, benzotien-2-ilo, tieno[3,2-c]piridin-2-ilo; nafto[2,3-d][1,3]dioxol-6-ilo; dichos heterociclos están no substituidos o substituidos una o varias veces por R_6 idénticos o diferentes;
- R_2 representa hidrógeno o un alquilo(C_1-C_4) y R_3 representa un fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_7, idénticos o diferentes; un radical heterocíclico elegido entre benzo[1,3]dioxol-5-ilo no substituido o substituido en -2 por dos átomos de fluor; 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo ; 2,1,3-

S28

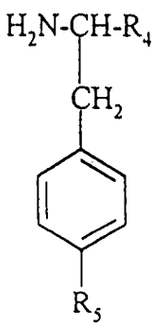
benzoxadiazol-5-ilo; benzotiofen-5-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 1-benzofuran-2-ilo; 1-benzofuran-5-ilo; 1-benzofuran-6-ilo; 1-benzofuran-4-ilo; 1-benzofuran-3-metil-5-ilo; 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo; furilo; tien-2-ilo; tien-3-ilo;

- o bien R_2 representa un fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_6, idénticos o diferentes; un benzo[1,3]dioxol-5-ilo; un piridilo; un indanilo; y R_3 representa hidrógeno;
- R_6 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); 2-fluoroetoxi; trifluorometoxi, metilendioxi, difluorometilendioxi;
- R_7 representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); fenilo; trifluorometilo; alcoxi(C_1-C_4); benciloxi; trifluorometoxi;

con la condición que cuando R_1 representa un 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, R_3 es diferente de furilo.

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o en forma de enantiómeros puros.

12. Los compuestos de fórmula:



(III')

S29

en la cual:

- R_4 representa un grupo $-CONR_8R_9$; un grupo $CSNR_8R_9$; un grupo COR_{13} ; un fenilo no substituido o substituido una o varias veces por R_{10} ; un radical heterocíclico elegido entre piridilo, imidazolilo, furilo, benzimidazolilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, dichos radicales están no substituidos o substituidos por un metilo;
- R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ o $-CH_2N(O)NR_{11}R_{12}$;
- R_8 y R_9 representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-dialquilamino(C_1-C_4)alquilo(C_2-C_4);
- o bien R_8 y R_9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 4-trifluorometilpiperidin-1-ilo, 4-metoxipiperidin-1-ilo, 3,4-dihidropiperidin-1-ilo, azepin-1-ilo, ciclohexilspiro-4-piperidin-1-ilo;

530

- R_{10} representa un átomo de halógeno; un grupo alquilo(C_1-C_4); hidroxi; alcoxi(C_1-C_6); R_{10} puede además representar un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$ cuando R_5 representa un grupo $-CH_2NR_{11}R_{12}$, entonces dichos grupos son idénticos;
- R_{11} y R_{12} representan cada uno independientemente hidrógeno; un grupo alquilo(C_1-C_6); alquenilo(C_2-C_4); cicloalquilo(C_3-C_7); cicloalquilo(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_4); ω-hidroxialquileno(C_2-C_4); ω-metoxialquileno(C_2-C_4); ω-trifluorometilalquileno(C_2-C_4); ω-halogenoalquileno(C_2-C_4);

  o bien R_{11} y R_{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, constituyen un radical heterocíclico, mono o bicíclico, elegido entre azetidinilo, pirrolidinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropirid-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinio, decahidroquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, cicloalquilspiropiperidinilo(C_4-C_6), 3-azabiciclo[3.1.0] hexilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo, no substituido o substituido una o varias veces por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-

C_4), hidroxi, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometilo, difluorometileno;

- R_{13} representa un grupo fenilo, tiazol-2-ilo o piridilo ;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, en forma racémica o de enantiómeros puros.

13. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales y/o solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

14. Medicamento **caracterizado** porque está constituido por un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15. Un compuesto acorde con las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales y/o hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, útil en la manufactura de medicamentos destinados a tratar cualquier patología bradikinina-dependiente.

16. Un compuesto acorde con la reivindicación 15, útil en la manufactura de medicamentos destinados a tratar las patologías de la inflamación, las patologías de la inflamación, las enfermedades inflamatorias persistentes o crónicas.

Caso: 1199/AMS/CO/REX

532

TRADUCCION OFICIAL NO. 499/2003-.

TRASPASO

LOS SUSCRITOS:

1) FERRARI Bernard

2) GOUGAT Jean

3) MUNEAUX Yvette

4) PERREAUT Pierre

5) SARRAN Lionel

Domiciliados en :

1) 251 chemin des Perayrols, FR - 34270 LES MATELLES

2) 8 Lotissement Le Rio, FR - 34790 GRABELS

3) 266 chemin des Perayrols, FR - 34270 LES MATELLES

4) 110 allée des peupliers FR - 34980 SAINT CLEMENT-DE-RIVIERE

5) 7 impasse du Roitelet, FR - 34130 MAUGUIO

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de:

«Derivados de N-(arilsulfonil)beta-aminoácidos que comprende un grupo aminometil sustituido, el método de preparación del mismo y las composiciones farmacéuticas que lo contienen".

Declaramos asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de SANOFI-SYNTHELABO, una sociedad constituida y que existe de conformidad con las leyes de

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

TRADUCCION OFICIAL NO. 499/2003-.

Francia, domiciliada en 174, Avenue de France - 75013 PARIS, FRANCIA,

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

1) FERRARI Bernard. FIRMADO: ILEGIBLE

2) GOUGAT Jean. FIRMADO: ILEGIBLE.

3) MUNEAUX Yvette. FIRMADO: ILEGIBLE.

4) PERREAUT Pierre. FIRMADO: ILEGIBLE.

5) SARRAN Lionel. FIRMADO: ILEGIBLE.

15 DE JULIO DE 2003.

VISTO PARA LEGALIZACIÓN DE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES FERRARI, GOUGAT, MUNEAUX, PERREAUT y SARRAN, PUESTAS EN ESTE DOCUMENTO.

PARIS, 1° DE AGOSTO DE 2003.

FIRMADO: ALAIN KOENIG. HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

TRADUCCION OFICIAL NO. 499/2003-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: KOENIG

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS

6. EL: 5 DE AGOSTO DE 2003

7. POR: PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES

8. BAJO EL NO.: 10435

9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS, PROCURADURÍA GENERAL

10. FIRMADO:ILEGIBLE.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

Caso: 1199/AMS Colombia
OSE LLOREDA CAMACHO &

1199/CO

S35

ASSIGNMENT

The undersigned
1) FERRARI Bernard
2) GOUGAT Jean
3) MUNEAUX Yvette
4) PERREAUT Pierre
5) SARRAN Lionel

domiciled in

1) 251 chemin des Perayrols, FR - 34270 LES MATELLES
2) 8 lotissement Le Rio, FR - 34790 GRABELS
3) 266 chemin des Perayrols, FR - 34270 LES MATELLES
4) 110 allée des Peupliers FR - 34980 SAINT-CLEMENT-DE-RIVIERE
5) 7 impasse du Roitelet, FR - 34130 MAUGUIO

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

« **Derivatives of N-(arylsulfonyl)beta-aminoacids comprising a subsituted aminomethyl group, the preparation method thereof and the pharmaceutical compositions containing same** »

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) FERRARI Bernard
2) GOUGAT Jean
3) MUNEAUX Yvette
4) PERREAUT Pierre
5) SARRAN Lionel

Domiciliado en

1) 251 chemin des Perayrols, FR-34270 LES MATELLES
2) 8 lotissement Le Rio, FR-34790 GRABELS
3) 266 chemin des Perayrols, FR-34270 LES MATELLES
4) 110 allée des Peupliers FR-34980 SAINT-CLEMENT-DE-RIVIERE
5) 7 impasse du Roitelet, FR-34130 MAUGUIO

Decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor de

"Derivados de N-(arilsulfonil)beta-aminoácidos que comprenden un grupo aminometil sustituido, el método de preparación de los mismos y las composiciones farmacéuticas que los contienen"

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 PARIS
FRANCIA

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

1) FERRARI Bernard

2) GOUGAT Jean

3) MUNEAUX Yvette

4) PERREAUT Pierre

5) SARRAN Lionel

15 JUIL. 2003

Vu pour certification matérielle de la signature de Mrs FERRARI GOUGAT MUNEAUX PERREAUT et SARRAN *apposée ci-contre*
PARIS, le 1er Août 2003

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. — République Française

Le présent acte public

— a été signé par M. KOENIG

agissant en qualité de Huissier

est revêtu du sceau de Rue Victor

ATTESTE

à Paris le 7 JUIN 2005

Le Procureur Gal près la Cour d'Appel

1645

Le signature

COUR D'APPEL

PARQUET

534

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03085484 00000000 Folios: 535
Fecha (AMD): 2003-09-25 16:59:20
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 238
  Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 537

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
SANOFI-SYNTHELABO

REFERENCIA:		
	Radicación No.	03-85484
	Solicitud Internacional	PCT/FR2002/01059
	Fecha inicio fase nacional	28/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1373
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 13 NOV. 2003

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202056