Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-099941- -00000-0000
Fecha: 2007-09-26 11:11:24 Dep: 2020 NUEVA CREACION
Tra: 11 PATENTES Y II Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 569

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

[x] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[x] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

SOLICITANTE (71)	Nombre:	**LES LABORATORIES SERVIER**	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	12, PLACE DE LA DÉFENSE. 92.415 COURBEVOIE CÉDEX, FRANCE	C.C. [ ] NIT [ ]
	Teléfono:	01.55.726000 01.55.72.7213	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:	http://www.servier.fr/	Cual ____
	Domicilio:	92.415 COURBEVOIE CÉDEX, FRANCE	Número ____
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre:	**JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	Carrera 11 No. 84 -42 (Interior 9) Bogotá, D.C.	C.C. [X] NIT [ ]
	Teléfono:	2369561 Fax: 5300936	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:	juanserrano@estrategiajuridica.net	Número 79'875.670 TP 124.953
INVENTOR(ES) (72)	Nombre:	(1) Guillaume DE NATEUIL (french) (2) Bernard PORTEVIN (french) (3) Philippe GLOANEC (french) (4) Mark MILLAN (english) (5) Jean- Claude ORTUNO (french) (6) Clotilde MANNOURY LA COUR (french) (7) Alain GOBERT (French)	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	(1) 12, rue du Chemin Vert. 92150 SURESNES. FRANCE (2) ((Le Vendredi)) Route de Châteauneuf. 45450 FAY AUX LOGES. FRANCE. (3) 18, avenue de l' Abreuvoir. 78160 MARLY LE ROY. FRANCE. (4) 19, rue du président Wilson. 78230 LE PECQ. FRANCE (5) 5, avenue Marcel Hirbec. 78380 BOIS D' ARCY. FRANCE. (6) 21, rue Beaunier. 75014 PARIS. FRANCE (7) 3, rue Raymond Queneau 92500 RUEIL-MALMAISON. FRANCE	C.C. [ ] NIT [ ]
	Teléfono:		C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:		Número ____
	Domicilio:	FRANCIA	

Título(54): **DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.**

Clasificación Internacional (51): C07D 295/96, 295/135, 295/155, 213/40, 333/20, A61K 31/495; A61P 25/24, 25/22, 25/30, 3/04, 25/08, 25/18

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33)País de Origen	(32)Fecha	(31)N° de Solicitud
	FRANCIA	29 de marzo de 2006	PCT/FR2006/000673

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses [X] 12 meses [ ] 18 meses [ ] Otro [ ]

Comprobante de Pago No.: **07-77,188** **Fecha** **24/09/2007**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-099941- -00000-0000
Fecha: 2007-09-26 11:11:24 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 569

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

[x] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[x] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

SOLICITANTE (71)	Nombre:	**LES LABORATORIES SERVIER**	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	12, PLACE DE LA DÉFENSE 92.415 COURBEVOIE CÉDEX, FRANCE	C.C. [ ] NIT [ ]
	Teléfono:	01.55.726000 01.55.72.7213	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:	http://www.servier.fr/	Cual ____
	Domicilio:	92.415 COURBEVOIE CÉDEX, FRANCE	Número ____
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre:	**JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	Carrera 11 No. 84 -42 (Interior 9) Bogotá, D.C.	C.C. [X] NIT [ ]
	Teléfono:	2369561 Fax: 5300936	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:	juanserrano@estrategiajuridica.net	Número 79'875.670 TP 124.953
INVENTOR(ES) (72)	Nombre:	(1) Guillaume DE NATEUIL (french) (2) Bernard PORTEVIN (french) (3) Philippe GLOANEC (french) (4) Mark MILLAN (english) (5) Jean- Claude ORTUNO (french) (6) Clotilde MANNOURY LA COUR (french) (7) Alain GOBERT (French)	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	(1) 12, rue du Chemin Vert. 92150 SURESNES. FRANCE (2) {{ Le Vendredi}} Route de Châteauneuf. 45450 FAY AUX LOGES. FRANCE. (3) 18, avenue de l' Abreuvoir. 78160 MARLY LE ROY. FRANCE. (4) 19, rue du président Wilson. 78230 LE PECQ. FRANCE (5) 5, avenue Marcel Hirbec. 78380 BOIS D' ARCY. FRANCE. (6) 21, rue Beaunier. 75014 PARIS. FRANCE (7) 3, rue Raymond Queneau 92500 RUEIL-MALMAISON. FRANCE	C.C. [ ] NIT [ ]
	Teléfono:		C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:		Número ____
	Domicilio:	FRANCIA	

Título(54): **DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.**

Clasificación Internacional (51): C07D 295/96, 295/135, 295/155, 213/40, 333/20 A61K 31/495; A61P 25/24, 25/22, 25/30, 3/04, 25/08, 25/18

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33)País de Origen	(32)Fecha	(31)N° de Solicitud
	FRANCIA	29 de marzo de 2006	PCT/FR2006/000673

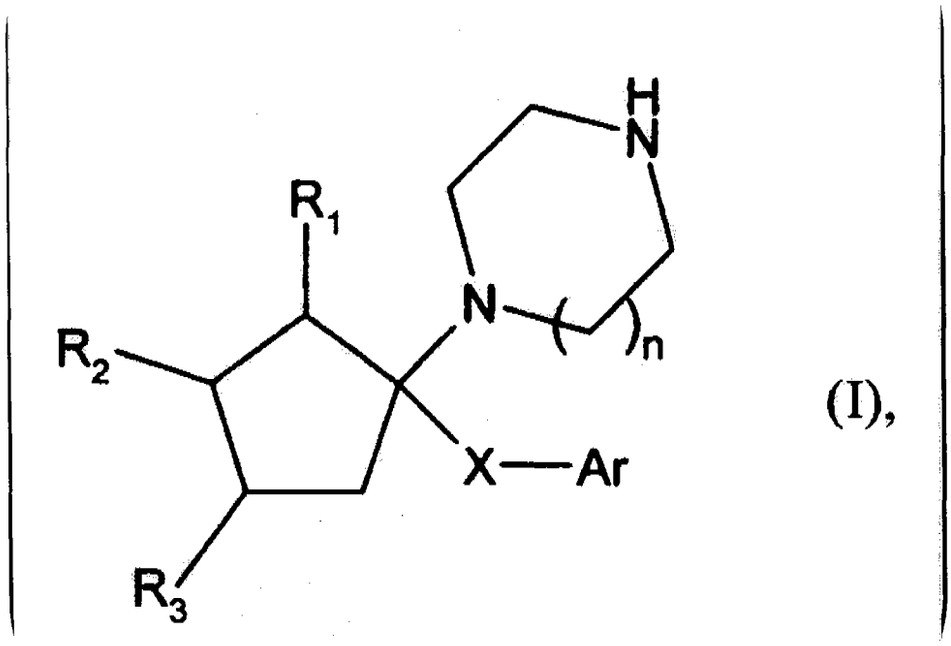
Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses [X] 12 meses [ ] 18 meses [ ] Otro [ ]

Comprobante de Pago No.: **07-77,188** **Fecha** **24/09/2007**

ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- [X] Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídico.
- [x] Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- [X] Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [X] Descripción de la invención.
- [X] Una o más reivindicaciones.
- [X] Dibujos y/o planos necesarios.
- [ ] 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 la comunidad de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12 y 6x6 cm.
- [X] Resumen y extracto para publicación.



(I),

NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA:

C.C. 79.875.670 T.P. 124.953

SU[illegible]RINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PATENTE [X] MODELO DE UTILIDAD [ ] DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO 12 PLACE DE LA DEFENSE 92415 COURBEVOIE CEDEX, FRANCE

APODERADO JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

TITULO DERIVADOS DE INFADINIL - PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN

CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) Guillaume DE NAVENIL, Bernard PORTEVIN, Philippe GLOANEC, Marc MILIAN, Jean-Claude ORIENO, Odile MANCURY

OTROS Alain GOBERT.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREAC NES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT ___ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: -SEPT-2007
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s)
LES LABORATOIRES SERVIER

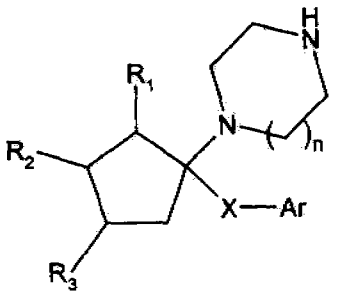
(72) Inventor(es) Guillaume DE NAVEUIL, Bernard PORTEVIN, Philippe GLOANEC Mark MILLAN, Jean-Claude ORIUNO, Clotilde MANNOURY, Alain GOBERT.

(74) Agente:

(30) Prioridad (31) *No. Priodidad* 32) *Fecha* (33) *País*
PCT/FR2006/000673 29/MAR/2006 FRANCIA

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud:
No. de solicitud *PCT/*

(87) Publicación internacional:
Fecha:
No. Publicación : WO



(I),

(54) Titulo: DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

(57) Resumen: Un Compuesto de la formula (I), en la que; R3 representa un átomo de hidrógeno, y R1 y R2 forman juntos con lo átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, nafaleno o quiloleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido, o bien R1 representa un átomo de hidrógeno, y R2 y R3 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente
CONTINUA AL RESPALDO ...

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

PODER.

EL MOLDE GRAFICAS LTDA • 2007

Nº 1585 AA 29817665

03 MAYO 2007

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1585

MIL QUINIENTOS OCHENTA Y CINCO ----

FECHA: TRES (03) DE MAYO ----------

DE DOS MIL SIETE (2.007). ----------

I. Acto. ----------

PROTOCOLIZACIÓN DE PODER Y SUSTITUCIÓN. ---------- ----------

---

II.- Otorgante: ----------

CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 51.722.517 DE BOGOTÁ, D.C. Y T.P. NÚMERO 57.111 DEL C.S.J. ----------

A: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 19.205.192 DE BOGOTÁ. Y T.P. NÚMERO 124.953 DEL C.S.J. ----------

Y ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 79.598.546 DE BOGOTÁ, Y T.P. NÚMERO 107.240 DEL C.S.J. ----------

---

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los tres (03) días del mes Mayo de dos mil siete (2.007), ante el Despacho de la Notaria Treinta y seis (36) del Círculo de Bogotá D.C, cuyo(a) Titular es ***MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO*** *se otorgó Escritura Pública que se consigna en los siguientes términos:----------*

I.- PROTOCOLIZACIÓN PODER. ----------

Compareció: ***CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ,*** *mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio en calidad de PROTOCOLIZANTE y manifestó:*

PRIMERO*: Que presenta para su guarda y protocolización en esta Notaría*

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

los siguientes documentos: ----------

1.- *Poder General otorgado por la sociedad LES LABORATORIES SERVIER, a CLAUDETTE VERNOT y GUSTAVO PALACIO el cual obra en 1 folio, debidamente diligenciado y apostillado en fotocopia auténtica.* ----------

2. *Inscripción en el Registro de Comercio y de Sociedad – Extracto del 14 de Febrero de 2.007, debidamente traducido y apostillado en fotocopias autenticas, el cual obra en ocho (8) folios útiles.* ----------

---

SEGUNDO: *En consecuencia, la suscrita Notaria declara protocolizado dicho documento para que surta los efectos legales y puedan los interesados solicitar las copias que de ellos se necesite.* ----------

---

II.- SUSTITUCIÓN DE PODER.

Compareció (nuevamente): ***CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ,*** *mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio, obrando en mi calidad de Representante Legal de LES LABORATORIES SERVIER, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y con domicilio en Paris –, por el presente sustituyo el poder a mi conferido a favor de:* ***JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO****, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.875.670 expedida en Bogotá, D.C., y* ***ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO****, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.598.546 expedida en Bogotá, D.C., para que en su nombre y representación ejecute y celebre, los actos y contratos, relacionados en el poder general otorgado a ella por* ***LES LABORATOIRES SERVIER.*** ----

---

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: ----------

1.- *Ha verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, estado civil, el número de su documento de identificación y aprueba este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado.* ----------

ESTRATEGIA JURIDICA

Estrategia Jurídica Nacional e Internacional
Carrera 11 No. 84-42 Int. 9
Tels. +57 (1) 5300936 – Fax +57 (1) 5300958
Bogotá D.C. – Colombia
www.estrategiajuridica.com

PODER GENERAL

Yo, abajo firmado,_____
Actuando como_____
de_____
_____
domiciliada en_____

por el presente conferimos poder a CLAUDETTE VERNOT, tpa. 57.111;GUSTAVO PALACIO, tpa. 82082; domiciliados en la Carrera 11 No.84-42 Interior (9), Bogota, Colombia, para: (1) Administren los bienes de la poderdante, recauden sus productos y celebre toda clase de contratos relativos a la administración de ellos: (2) exijan, cobren o perciban cualesquiera cantidad de dinero o de otras especies, que se adeuden a la poderdante, expidan los recibos y haga las cancelaciones correspondientes; (3) paguen a los acreedores de la poderdante y hagan con ellos los arreglos sobre los términos de pago de sus respectivas acreencias; (4) exijan y admitan cauciones, reales o personales, para asegurar los créditos reconocidos, o que se reconozcan a favor de la poderdante; (5) por cuenta de los créditos reconocidos o que se reconozcan a la poderdante, admitan a los deudores en pago bienes distintos de los que estén obligados a dar, y para que rematen tales bienes en juicio; (6) exijan cuentas a quienes tienen obligación de rendirlas a la poderdante, aprobarlas o improbarlas, pagar o percibir, según el caso, el saldo respectivo, y otorgar el finiquito correspondiente; (7) enajenen a título oneroso los bienes muebles o inmuebles de la poderdante y que estos tengan ya adquiridos o adquieran en lo futuro; (8) aseguren las obligaciones contraídas por la poderdante o que se contraigan en su nombre con prenda de sus bienes muebles; (9) transijan los pleitos, dudas o diferencias que ocurran, relativos a los derechos y a las obligaciones de la poderdante; (10) tomen para la poderdante dinero en mutuo y estipulen la tasa de interés, ya a plazo fijo, ya como crédito flotante; (11) representen a la poderdante en las sociedades anónimas o de otra clase de que la poderdante sea accionista; para que constituyan sociedades de cualquier clase o las transformen; para que lleve la voz y emita el voto en las respectivas asambleas o juntas de accionistas; y para que paguen los instalamentos y reciban los dividendos o utilidades que correspondan a la poderdante; (12) representen a la poderdante ante cualquiera corporaciones, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualesquiera juicios y actuaciones, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualesquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones, (13) en general asuman la personería de la poderdante siempre que lo estimen conveniente de manera que en ningún tiempo quede sin representación en asuntos que le interesan; y (14) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a la dicha apoderada para que nos represente ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; (15) y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir y renunciar.

GENERAL POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned,___LES LABORATOIRES SERVIER_____
Acting as_____
of_____
_____
domiciled in __12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE

hereby grant to CLAUDETTE VERNOT, tpa. 57.111;GUSTAVO PALACIO, tpa. 82082; domiciled at Carrera 11 No.84-42 Interior (9), Bogotá, Colombia, Power of Attorney to (1) administer the assets of the grantor, receive its products and enter into all kind of contracts relating to its administration; (2) request, collect or receive any monies or goods due to the grantor giving the necessary receipts and cancellations; (3) pay the creditors of the grantor and agree with them the terms of payment of their respective credit; (4) request and receive bonds, real or personal, in order to assure the credits recognized or to be recognized to the grantor; (5) to receive on account of recognized credits in favour of the grantor other different goods than those to which the obligation refer, and to make a forced sale of them in Court; (6) to request accounts from those obliged to render them to the grantor, to approve or disapprove them, pay or receive the balance according to case and to give the quittance thereof; (7) to sell for a consideration the assets of the grantor, whether movables or real estate, either those already in its possession or those to be acquired in the future, (8) to guarantee the obligations of the grantor or those taken on its name with chattel mortage of its movables; (9) to settle the suits, doubts or differences occurring with respect to rights and obligations of the grantor; (10) to receive money loans for the grantor stipulating the interest thereof, being them at term or as an exigible credit; (11) represent the grantor in corporations or other companies where the grantor is shareholder or partner; to form corporations or companies of any kind, or transform them; to represent and vote in the corresponding shareholders meetings; and to pay the installments and receive the dividends or profits of the grantor; (12) to represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjuvant of any party; be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; (13) in general, to represent the grantor whenever it is considered convenient so as to assure that the grantor would not remain unrepresented in the matters of its interest; and (14) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; and (15) that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce.

Dado y firmado hoy /Given and signed this 6 March 2002

En/ in Courbevoie

Por/ by _____

Firma / Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER Signature

NOTARIA TREINTA Y SEIS DE BOGOTÁ
7 ABR 2002
Hace constar que esta fotocopia es fiel y exacta de su original no tiene nada contrario a la moral ni a las buenas costumbres.

la certification
notariale de
la signature de
apposée ci-contre

Mº Yves ROBERT, Notaire
92150 SURESNES (Hauts-de-Seine)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
   Le présent acte public
2. a été signé par Me YVES ROBERT
3. agissant en qualité de NOTAIRE A
4. est revêtu de la signature de SEVRES

Attesté

5. à VERSAILLES
6. le 2 AVR. 2007
7. par le Procureur Général près la Cour d'appel de Versailles
8. sous le n° 7823/07
9. Sceau
10. Signature

"Cette apostille atteste seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre figurant sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu."

Cour d'appel de Versailles

NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

ABR 2007

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés.** República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por ilegible; actuando en calidad de Secretario; con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre; certificado en Versalles; el 2 de Abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 7820/07; firma (ilegible); en 3 páginas.
"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)
Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
597594

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:41
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

El suscrito Notario Ciento Treinta y Seis de Bogotá, Encargado Hace constar que este fotocopia coincide en su contenido con un documento que del cual original ha tenido a la vista
(Art. 74 Decreto 960 de 1970)
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO CIENTO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

10 19

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 14 Février 2007

IDENTIFICATION

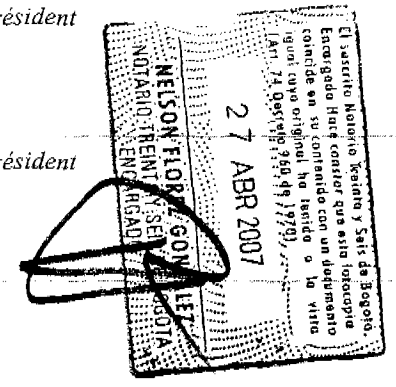
Dénomination sociale :	**LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigle :	(VOIR OBSERVATIONS)
Numéro d'identification :	085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion :	1988 B 02123
Date d'immatriculation :	01 Juin 1988

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique :	Société par actions simplifiée
Au capital de :	34 590 852,00 Euros
Adresse du siège :	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Durée de la société :	Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047
Date d'arrêté des comptes :	30 Septembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif :	Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949
Publication :	LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949
Transfert de :	ORLEANS
Dépôt de l'acte :	Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805
Publication au Greffe du nouveau siège :	*Journal* Gazette du palais du 24 Octobre 1995

ADMINISTRATION

Président	SERVIER SAS (324 444 991 R.C.S. NANTERRE) 6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex *Forme juridique* Société par actions simplifiée *représentée par* Monsieur SERVIER JACQUES *né(e) le* 09/02/1922 à VATAN 36150 *de nationalité* Française - DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE
Vice président	Monsieur LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI *né(e) le* 31/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360 *de nationalité* Française *demeurant* 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly
Vice président	Madame BANZET MARIE-NOELLE *né(e) le* 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400 *de nationalité* Française *demeurant* 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres



oute reproduction du présent extrait est sans valeur. L'original délivré par le greffe du tribunal de commerce est établi sur papier

Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE
1, Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Nos références : ALT
(1988 B 02123)

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 14 Février 2007

Pharmacien responsable	Monsieur LE RIDANT ALAIN *né(e) le* 30/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360 *de nationalité* Française *demeurant* 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly Sur Seine
Commissaire aux comptes titulaire	Monsieur DUVERNOIS STEPHANE *né(e) le* 13/07/1953 à PARIS 75 *de nationalité* Française *demeurant* 111 Rue Cardinet 75017 Paris
Commissaire aux comptes suppléant	DUVERNOIS ET ASSOCIES SA (412 029 357 R.C.S. PARIS) 111 Rue Cardinet 75017 Paris *Forme juridique* société anonyme

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société :	Transfert du siège et de l'établissement principal 905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY *à compter du* 20 Octobre 1995 *ancien numéro R.C.S.* 000054B79
Origine du fonds :	Création d'un fonds de commerce
Activité :	Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Adresse de l'établissement principal :	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Commencement d'activité le :	01 Décembre 1948
Mode d'exploitation :	Exploitation directe

OBSERVATION

13 Juillet 1996 , *numéro 24322*	Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 _ laboratoires Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Eutherapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars 1996
Juillet 1996 , *numéro 24348*	Sigle : Servier - Ardix - Eutherapie - Biopharma -
18 Août 2000 , *numéro 56121*	Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) - à compter du : 29-06-2000–
17 Octobre 2001 , *numéro 73636*	Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :	192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

Extrait Kbis

1585

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 14 Février 2007

Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité :	Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Commencement d'activité le :	29 Juin 2000
Origine du fonds de commerce :	Fonds de commerce acquis par apport
Précédent exploitant :	ORIL
	n° identification B582080172
Déclaration de créances :	
	Au greffe de NANTERRE
Mode d'exploitation :	Exploitation directe
Adresse :	12 Place De La Defense 92400 Courbevoie
Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité :	EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
Commencement d'activité le :	17 Mai 2002
Origine du fonds de commerce :	Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation :	Exploitation directe
Adresse :	6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Activité :	Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires pharmaceutiques.
Commencement d'activité le :	01 Septembre 2006
Origine du fonds de commerce :	Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation :	Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de ORLEANS (4502)	Numéro de gestion 1996 B 00646
Etablissement Secondaire	

Extrait délivré à NANTERRE, le 15 février 2007 sur 3 page(s)

Le Greffier,

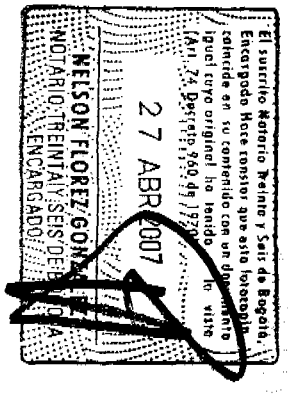
El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá, Encargado Hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento igual cuyo original ha tenido a la vista (Art. 74 Decreto 960 de 1970).

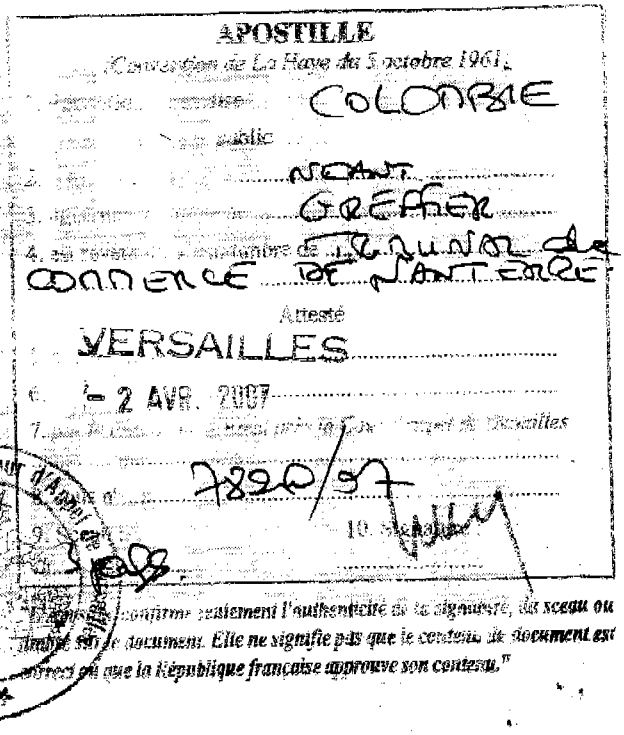
NELSON FLOREZ LEON
NOTARIO TREINTA Y SEIS (E) DE BOGOTA
ENCARGADO

27 ABR 2007

Fin de l'extrait

oute reproduction du présent extrait est sans valeur. L'original délivré par le greffe du tribunal de


El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá,
Encargado Hace constar que esta fotocopia
coincide en su contenido con un documento
igual que cyo original ha tenido
(Art. 74 Decreto 960 de 1970)
la vista
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS (
ENCARGADO


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
COLOMBIE
public
SCANT
GREFFIER
COMMERCE DE SANTERRE
Attesté
VERSAILLES
- 2 AVR. 2007
7820/97
10
Le présent certificat ne confirme que l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
exact ou que la République française approuve son contenu."

12 12

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 29 de junio de 2000
Origen del fondo comercial: Fondo de comercio adquirido por aporte
Anterior explotador: ORIL
nº de identificación B582080172

Declaración de acreencias:
En la Secretaría de NANTERRE
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 12 Place De la Défense 92400 Courbevoie
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: EXPLOTACIÓN DE LOS LABORATORIOS DE PRODUCTOS QUÍMICOS O FARMACÉUTICOS
Inicio de la explotación: 17 de mayo de 2002
Origen del fondo comercial: *Creación de un fondo de comercio*
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 1 de septiembre de 2006
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa

27 ABR 2007

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

Copia Controlada

Toda reproducción de

13
13

ADMINISTRACIÓN

Presidente: SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forma Jurídica sociedad simplificada por acciones
representada por
el Señor SERVIER JACQUES
nacido el 09/02/1922 en VATAN 36150
de nacionalidad Francesa
- DOMICILIADO EN: 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE

Vicepresidente Señor LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 NEUILLY

Vicepresidente Señora BANZET MARIE-NOELLE
nacida el 20/12/1951 en COURBEVOIE 92400
de nacionalidad Francesa
domiciliada en 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá
Encargado Hace constar que esta fotocopia
coincide en su contenido con un documento
igual cuyo original ha tenido a la vista
(Art. 74 Decreto 960 de 1970)
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GOMEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS (E) DE BOGOTA
ENCARGADO

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

Farmaceuta responsable: Señor LE RIDANT ALAIN
nacido el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 NEUILLY SUR SEINE

Comisario titular de cuentas: Señor DUVERNOIS STÉPHANE
nacido el 13/07/1953 en PARIS 75
111 Rue Cardinet 75017 Paris
de nacionalidad francesa
domiciliado en 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Comisario suplente de cuentas: DUVERNOIS ET ASSOCIÉS SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forma jurídica sociedad anónima

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad: Transferencia de la sede y del establecimiento principal
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
a partir del 20 de octubre de 1995
antiguo número R.C.S. 000054B79

Origen del fondo: Creación de un fondo de comercio

Actividad: Explotación de laboratorios de productos químicos o farmacéuticos

Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Dirección de la sede principal: 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine

Inicio de actividades el: 1 de diciembre de 1948

Forma de explotación: Explotación directa

OBSERVACIONES

Fusión con las sociedades: Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 laboratoires Biopharmaceutiques de France

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2158
DICIEMBRE 12 DE 2003

15

NO 1585

(Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 542 073 499 y Euthérapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 642 020 036 a partir del 29 de marzo de 1996

15 de julio de 1996
Número 24348
18 de agosto de 2000
Número 56121

Sigla: Servier – Ardix – Euthérapie – Biopharma –

Fusión - absorción de la sociedad Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) a partir del: 29-06-2000

17 de octubre de 2001
Número 73636

Fusión absorción de la sociedad Adir y compañía (329 211 650 Rcs Nanterre) a partir del 31 de agosto de 2001

ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DE LA SECRETARÍA

Dirección: 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá, Encargado hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento igual cuya original ha tenido a la vista (Art. 74 Decreto 960 de 1970).

27 ABR 2007

NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

16
16

1585

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría
(Manuscrito)
43826 Colombia

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

IDENTIFICACIÓN

Denominación social:	**LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigla:	(VER OBSERVACIONES)
Número de identificación:	085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite:	1988 B 02123
Fecha de inscripción:	1 de junio de 1988

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

Forma jurídica:	sociedad simplificada por acciones
Con un capital de:	34. 590. 852,00 Euros
Dirección de la sede:	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Duración de la sociedad:	Hasta el 30 DE NOVIEMBRE de 2047
Fecha de corte de cuentas:	30 de septiembre
Constitución-Depósito del acto constitutivo:	En la Secretaría del Tribunal de Comercio de ORLEÁNS el 28 de enero de 1949 LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949
Transferencia desde:	ORLÉANS
Depósito del acto:	En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805
Publicación de la Secretaría de la nueva sede:	*Diario* Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

El suscrito Notario Treinta y Seis del Círculo de Bogotá, Encargado, hace constar que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento coincide(n) con la(s) que reposa(n) en el archivo de firmas de la Notaría a mi cargo. Igual expresión no significa que el contenido del documento sea verdadero o haya sido visto por el Notario. Art. 74 Dec. 960 de 1970

NELSON FLOREZ RODRIGUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

25 ABR 2007

GERMAN FONSECA GIRARDO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés.** República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versalles; el 2 de abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 7823/07; firma (ilegible).
"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)
Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
597589
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 ABR 27 P 2:39
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

El suscrito Notario Treinta y Seis de Bogotá, Encargado Hace constar que esta fotocopia coincide en su contenido con un documento igual que fue tenido a la vista (Art. 74 Decreto 960 de 1970)
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS (36) DE BOGOTA
ENCARGADO

2.- Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y en consecuencia, asume la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. ----------

3.- Conoce la ley y sabe que el notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los otorgantes, ni de la autenticidad de los documentos que forma parte de este instrumento. ----------

4.- Solo solicitare correcciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. ----------

---

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. *Leído el presente instrumento por la compareciente y advertida sobre las formalidades legales, lo aprobó y firma conmigo el Notario que doy fé.*

Derechos notariales resolución número 7880 de 2006. ----------

$38.110.00 ----------

Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA ***29817665 / 29817666*** ----------

---

CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ

C.C. No. 51.722.517 de Bogotá

TEL.: 5310652

MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO.

NOTARIA TREINTA Y SEIS (36) DE BOGOTA.

Elaborada por: Juan F.

1585 3 mayo 2007

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

CONTRATO DE CESIÓN.

CESIÓN DE DERECHOS

Por la presente se deja constancia de la Cesión de Derechos celebrada por y entre GuillaumeNDE NANTEUIL, Bernard PORTEVIN, Phlippe GLOANEC, Mark Millan, Jean_Claude ORTUÑO, Clotilde MANNOURY LA COUR, Alain GOBERT, domiciliados a efectos del presente documento en Francia, por una parte, y por la otra, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliados a efectos del presente documento en Francia, debidamente representados por Odile OSTERMANN, en los siguientes términos y condiciones:

PREÁMBULO

1. Guillaume DE NANTEUIL, Bernard PORTEVIN, Phlippe GLOANEC, Mark Millan, Jean_Claude ORTUNO, Clotilde MANNOURY LA COUR, Alain GOBERT son los autores de la patente

2. Guillaume DE NANTEUIL, Bernard PORTEVIN, Phlippe GLOANEC, Mark Millan, Jean_Claude ORTUNO, Clotilde MANNOURY LA COUR, Alain GOBERT han decidido ceder todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula anterior.

2. LES LABORATOIRES SERVIER desea adquirir los derechos de explotación económica del diseño al que se refiere la cláusula 1) del Preámbulo.

ACUERDOS

1. Guillaume DE NANTEUIL, Bernard PORTEVIN, Phlippe GLOANEC, Mark Millan, Jean_Claude ORTUNO, Clotilde MANNOURY LA COUR, Alain GOBERT ceden a favor de LES LABORATOIRES SERVIER, sin reservas ni limitaciones de ninguna índole, todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula 1) del Preámbulo.

2. La cesión se hace a título gratuito.

3. Ambas partes acuerdan que ESTRATEGIA JURÍDICA podrá presentar la solicitud de registro de la patente a la que se refiere la cláusula 1ª.) del preámbulo ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

En constancia, el presente documento se celebra en *Courbevoie* el *4 de septiembre* de 2007.

Cedente	**Cedente**
[Firmado] Guillaume DE NANTEUIL ***92150 SURESNES*** ***FRANCIA***	*[Firmado]* Jean-Claude ORTUNO ***78880 BOIS D'ARCY*** ***FRANCIA***
Cedente	**Cedente**
[Firmado] Bernard PORTEVIN ***78990 ELANCOURT*** ***FRANCIA***	*[Firmado]* Clotilde MANNOURY LA COUR ***75014 PARIS*** ***FRANCIA***

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Cedente	Cedente
[Firmado] Philippe GLOANEC ***78160 MARLY-LE-ROI*** ***FRANCIA***	*[Firmado]* Alain GOBERT ***92500 RUEIL-MALMAISON*** ***FRANCIA***
Cedente	
[Firmado] Mark MILLAN ***78320 LE PECQ*** ***FRANCIA***	
[Firmado] Odile OSTERMANN, apoderada de LES LABORATOIRES SERVIER	*Visto para certificación material de las firmas de: Sr. De Nanteuil, Sr. Ortuno, Sr. Portevin, Sra. Mamoury La Cour, Sr. Gloanec, Sr. Gobert, Sr. Millan, estampadas en este documento*
[Sello] M[e] Yves ROBERT, Notario de SÈVRES (Hauts-de-Seine), República Francesa	

[El documento lleva adjunta una apostilla en francés, con la correspondiente traducción].

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

23

39519

Direcciones de los Inventores

Guillaume DE NANTEUIL	12, rue du Chemin Vert
(francés)	92150 SURESNES
	FRANCIA
	« Le Vendredi »
Bernard PORTEVIN	Route de Chateauneuf
(francés)	45450 FAY AUX LOGES
	FRANCIA
Philippe GLOANEC	18, avenue de l'Abrevoir
(francés)	78160 MARLY LE ROI
	FRANCIA
Mark MILLAN	19, rue de Président Wilson
(inglés)	78230 LE PECQ
	FRANCIA
Jean-Claude ORTUNO	5, avenue Marcel Hirbec
(francés)	78380 BOIS D'ARCY
	FRANCIA

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

2A-23

Clotilde MANNOURY LA COUR
(francesa)

21, rue Beaunier
75014 PARÍS
FRANCIA

Alain GOBERT
(francés)

3, rue Raymond Queneau
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCIA

JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés.** República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versalles; el 04 de septiembre de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 20137/2007; firma (ilegible).
"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)
Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 20 de septiembre de 2007.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

German Fonseca

2007 SEP 20 P 1:15

3957-13 26

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between Guillaume DE NANTEUIL, Bernard PORTEVIN, Philippe GLOANEC, Mark MILLAN, Jean-Claude ORTUNO, Clotilde MANNOURY LA COUR, Alain GOBERT domiciled for these purposes in France on the one hand and on the other hand, LES LABORATOIRES SERVIER , domiciled for these purposes in France , duly represented by Odile OSTERMANN in the following terms and conditions:

PREAMBLE

1. Guillaume DE NANTEUIL, Bernard PORTEVIN, Philippe GLOANEC, Mark MILLAN, Jean-Claude ORTUNO, Clotilde MANNOURY LA COUR, Alain GOBERT are the authors of the patent

2. Guillaume DE NANTEUIL, Bernard PORTEVIN, Philippe GLOANEC, Mark MILLAN, Jean-Claude ORTUNO, Clotilde MANNOURY LA COUR, Alain GOBERT have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.

3. LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

1. Guillaume DE NANTEUIL, Bernard PORTEVIN, Philippe GLOANEC, Mark MILLAN, Jean-Claude ORTUNO, Clotilde MANNOURY LA COUR, Alain GOBERT assign in favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.

2. The assignment is made on gratuitous basis.

3. Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Suresnes, On 4th September, 2007.

Assignor	Assignor
Guillaume DE NANTEUIL ***92150 SURESNES*** ***FRANCE***	Jean-Claude ORTUNO ***78580 BOIS D'ARCY*** ***FRANCE***
Assignor	**Assignor**
Bernard PORTEVIN ***78990 ELANCOURT*** ***FRANCE***	Clotilde MANNOURY LA COUR ***75014 PARIS*** ***FRANCE***
Assignor	**Assignor**
Philippe GLOANEC ***78160 MARLY-LE-ROI*** ***FRANCE***	Alain GOBERT ***92500 RUEIL-MALMAISON*** ***FRANCE***
Assignor	
Mark MILLAN ***78230 LE PECQ*** ***FRANCE***	

Assignee
Odile OSTERMANN Proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Me Yves ROBERT, Notaire à SEVRES (Hauts-de-Seine) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Vu pour la certification matérielle de la signature de apposée ci-contre Me De Nanteuil, Mr ORTUNO, Mr Portevin, Mme Mannoury La Cour, Mr Gloanec, Mr Gobert, Mr Millan et Mme OSTERMANN

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

a été signé par

agissant en qualité de

est revêtu du sceau/timbre de

Célébrée

Maître Yves [illegible]

notaire

l'officier notarié

à Sèvres

VERSAILLES

04 SEP. 2007

20137/2007



L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, de la qualité [illegible] sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document lui-même [illegible] que français approuve son contenu.

39519

Inventor's adresses

Inventor's adresses

Guillaume DE NANTEUIL *(french)*	12, rue du Chemin Vert 92150 SURESNES FRANCE
Bernard PORTEVIN *(french)*	« Le Vendredi » Route de Châteauneuf 45450 FAY AUX LOGES FRANCE
Philippe GLOANEC *(french)*	18, avenue de l'Abreuvoir 78160 MARLY LE ROI FRANCE
Mark MILLAN *(english)*	19, rue du Président Wilson 78230 LE PECQ FRANCE
Jean-Claude ORTUNO *(french)*	5, avenue Marcel Hirbec 78380 BOIS D'ARCY FRANCE

28 27

Clotilde MANNOURY LA COUR
(french)

21, rue Beaunier
75014 PARIS
FRANCE

Alain GOBERT
(french)

3, rue Raymond Queneau
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

DESCRIPCIÓN EN INGLES.

INDANYL-PIPERAZINE COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
F-92415 COURBEVOIE CEDEX

INVENTORS : G. DE NANTEUIL
B. PORTEVIN
P. GLOANEC
M. MILLAN
J-C. ORTUNO
C. MANNOURY LA COUR
A. GOBERT

The present invention relates to indanyl-piperazine compounds, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them, and also to their use as serotonin reuptake inhibitors and NK_1 antagonists.

The compounds of the present invention act as serotonin reuptake inhibitors. By virtue of that fact, they are useful in the treatment of depressive states (Goodnick and Goldstein, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Cheer and Goa, *Drugs* 2001, 61:81-110; MacQueen *et al.*, *CNS Drug Rev* 2001, 7:1-24; Wagstaff *et al.*, *Drugs* 2002, 62:655-703), anxiety states such as generalised anxiety, panic attacks and phobias (Feighner, *J Clin Psychiatry* 1999, 60 (Suppl 22):18-22; Bakker *et al.*, *Int clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2):S25-S30; Davidson, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (suppl 1):S13-S17; Schneier, *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (Suppl 1):43-48), the harmful effect of stress whether psychological (Marona-Lewicka and Nichols, *Stress* 1997, 2:91-100; Mar *et al.*, *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 73:703-712; Will *et al.*, *Mol Psychiatry* 2003, 8:925-932; Ballenger, *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1696-1707) or neurotoxic (Malberg and Duman, *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:1562-1571; Santarelli *et al.*, *Science* 2003, 301:805-809; Czeh *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79; Malberg and Schechter, *Curr Pharm Des* 2005, 11:145-155), impulsive states such as "ODC" or obsessive-compulsive behaviour disorders (Njung'e and Handley, *Br J Pharmacol* 1991, 104:105-112; Ichimaru *et al.*, *Jpn J Pharmacol* 1995, 68:65-70; Pigott and Seay, *J Clin Psychiatry* 1999, 60:101-106; Vythilingum *et al.*, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2)S7-S13), aggressive states (Knutson *et al.*, *Am J Psychiatry* 1998, 155:373-379; Lanctot *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; New *et al.*, *Psychopharmacology* 2004, 176:451-458), obesity and appetite disorders such as bulimia (Proietto *et al.*, *Expert Opin Investig Drugs* 2000, 9:1317-1326; Ljung *et al.*, *J Intern Med* 2001, 250:219-224; Appolinario *et al.*, *CNS Drugs* 2004, 18:629-651; Appolinario and McElroy, *Curr Drug Targets* 2004, 5:301-307), pain states (Aragona *et al.*, *Eur J Pain* 2005, 9:33-38; Millan *et al.*, *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684; Duman *et al.*, *J Pharmacol Sci* 2004, 94:161-165; Otsuka *et al.*, *J Anesth* 2004, 15:154-158); and, in relation to those entities, disorders of behaviour and of neuronal degeneration associated with dementia and other disorders of aging (Lyketos *et al.*, *Am J Psychiatry* 2000, 157:1686-1689; Lanctot *et al.*, *J Neuropsyhiatry Clin Neurosci* 2001, 13:5-21;

Lanctot *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; Pollock *et al.*, *Am J Psychiatry* 2002, 159:460-465).

Furthermore, the compounds of the present invention are also active as neurokinin NK_1 antagonists.

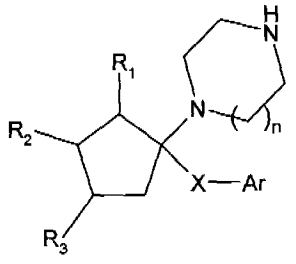
By virtue of that fact, they are also useful in the treatment of depressive states (Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Rupniak *et al.*, *Neuropharmacology* 2003, 44:516-523; Kramer *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392; Dableh *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2005, 507:99-105), anxiety states such as generalised anxiety, panic attacks and phobias (Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Santarelli *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:1912-1927; Varty *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:371-379; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177), the harmful effect of stress whether psychological (Ballard *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177; Spooren *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2002, 435:161-170; Steinberg *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188) or neurotoxic (Van der Hart *et al.*, *Mol Psychiatry* 2002, 7:933-941; Morcuende *et al.*, *Eur J Neurosci* 2003, 18:1828-1836; Guest *et al.*, *Brain Res* 2004, 1002:1-10; Czeh *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79), impulsive states such as obsessive-compulsive behaviour disorders (Culman *et al.*, *Br J Pharmacol* 1995, 114:1310-1316; Tschöpe *et al.*, *Br J Pharmacol* 1992, 107:750-755; Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Millan *et al.*, *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684), aggressive states (Siegel and Schubert, *Rev Neurosci* 1995, 6:47-61; De Felipe *et al.*, *Nature* 1998, 392:394-397; Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508), but also drug abuse (Murtra *et al.*, *Nature* 2000, 405:180-183; Ripley *et al.*, *Neuropharmacology* 2002, 43:1258-1268; Gadd *et al.*, *J Neurosci* 2003, 23:8271-8280), psychotic states (Zachrisson *et al.*, *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, 10:355-363) and extrapyramidal motor effects caused by antipsychotics (Anderson *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther* 1995, 274:928-936, Steinberg *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188), sexual dysfunctions (Priest *et al.*, *Brain Res Mol Brain Res* 1995, 28:61-71; Daniels *et al.*, *Neurosci Lett* 2003, 338:111-114; Kramer *et al.*, *Science* 1998, 281 :1640-1644; Kramer *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392), disturbances of chronobiological rhythms such as circadian rhythms (Shibata *et al.*, *Brain Res* 1992, 597:257-263; Challet *et*

al., *Brain Res* 1998, 800:32-39; Challet *et al.*, *Neuropharmacology* 2001, 40:408-415; Gannon *et al.*, *Neuropharmacology*, in press), pain (Seguin *et al.*, *Pain* 1995, 61:325-343; De Felipe *et al.*, *Nature* 1998, 392:394-397; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312) and/or inflammation (Seabrook *et al.*, *Eur J Pharmacol* 1996, 317:129-135; Holzer, *Digestion* 1998, 59:269-283; Joos and Pauwels, *Curr Opin Pharmacol* 2001, 1:235-241; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312), nausea and other gastrointestinal disorders (McAllister and Pratt *Eur J Pharmacol* 1998, 353:141-148; Gardner *et al.*, *Regulatory Peptides* 1996, 65:45-53; Patel and Lindley, *Expert Opin. Pharmacother* 2003, 4:2279-2296; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312); and, in relation to those entities, disorders of behaviour and of neuronal degeneration associated with dementia and other disorders of aging (Raffa, *Neurosci Biobehav Rev* 1998, 22:789-813).

Because the compounds are active both on NK_1 receptors and on serotonin (5-HT) reuptake sites, they should have complementary and synergistic mechanisms for controlling impulsive, aggressive, painful and, above all, depressive states. It has moreover been shown that blocking NK_1 receptors potentiates the influence of 5-HT reuptake inhibitors on serotoninergic transmission: because of that fact, such compounds should bring about more rapid and more robust antidepressant effects (Guiard *et al.*, *J Neurochem* 2004, 89:54-63; Froger *et al.*, *J Neurosci* 2001, 21:8188-8197). The rapid anxiolytic effects of NK_1 antagonists should, moreover, be complementary to the anxiolytic effects of 5-HT reuptake inhibitors, which are expressed after long-term treatment. With regard to the anxiogenic effects brought about by 5-HT at the start of treatment (Bagdy *et al.*, *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, 4:399-408), these should be prevented by the NK_1 antagonist properties (Ballard *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak *et al.*, *Neuropharmacology* 2003, 44:516-523). As far as the other undesirable effects associated with 5-HT reuptake blocking are concerned, such as emetic effects (Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Edwards and Anderson, *Drugs* 1999, 57:507-533; Waugh and Goa, *CNS Drugs* 2003, 17:343-362) and the causation of sexual dysfunctions (Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Montgomery *et al.*, *J Affect disord* 2002, 69:119-140; Hirschfeld, *J Clin Psychiatry* 2003, 64 (Suppl 18):20-24), NK_1 antagonists should also be capable of counteracting those effects.

Consequently, compounds that are both NK_1 antagonists *and* serotonin reuptake inhibitors should have therapeutic advantages over compounds that interact with only one or other of those two targets.

More specifically, the present invention relates to compounds of formula (I) :



(I),

wherein :

- R_3 represents a hydrogen atom, and R_1 and R_2 together with the carbon atoms carrying them form a benzene, naphthalene or quinoline ring structure, preferably a benzene ring, each of those ring structures being optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from hydrogen, halogen and linear or branched C_1-C_6alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,

  or R_1 represents a hydrogen atom, and R_2 and R_3 together with the carbon atoms carrying them form a benzene, naphthalene or quinoline ring structure, preferably a benzene ring, each of those ring structures being optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from hydrogen, halogen and linear or branched C_1-C_6alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,

- n represents 1 or 2,

- -X- represents a group selected from $-(CH_2)_m$-O-Ak-, $-(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- and $-(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

m represents an integer between 1 and 6 inclusive, Ak represents a linear or branched C_1-C_6alkylene chain optionally substituted by a hydroxy group, and R_4 represents a hydrogen atom or a linear or branched C_1-C_6alkyl group,

- Ar represents an aryl or heteroaryl group,

to their optical isomers, and also to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

Optical isomers are understood to mean enantiomers and diastereoisomers.

Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, camphoric acid.

An aryl group is understood to mean phenyl, biphenylyl or naphthyl, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen, linear or branched C_1-C_6alkyl, linear or branched C_1-C_6alkoxy, hydroxy, cyano and linear or branched C_1-C_6trihaloalkyl.

A heteroaryl group is understood to mean an aromatic mono- or bi-cyclic 5- to 12-membered group containing one, two or three hetero atoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, it being understood that the heteroaryl group may be optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen, linear or branched C_1-C_6alkyl, linear or branched C_1-C_6alkoxy, hydroxy and linear or branched C_1-C_6trihaloalkyl.

Among the heteroaryl groups there may be mentioned, without implying any limitation, the groups thienyl and pyridyl.

n preferably represents 1.

m preferably represents 1.

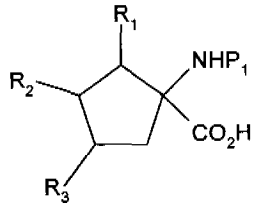
Ar preferably represents an aryl group.

Preferred compounds according to the invention are :

- 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-dimethylbenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- 1-[2-(3,5-dimethylbenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- N-[(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-benzyl-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-(3,5-dimethylbenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- N-(3,5-difluorobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- N-(3,5-dichlorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,

- (1RS)-1-[1-(3,5-difluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- N-(3-chloro-5-fluorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluorobenzyloxymethyl)-5,6-difluoroindan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- and 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

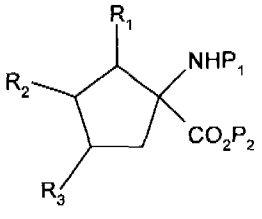
The invention relates also to a process for the preparation of compounds of formula (I), starting from the compound of formula (II) :



(II),

wherein R_1, R_2 and R_3 are as defined for formula (I) and P_1 represents a protecting group for the amine function,

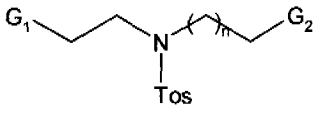
the acid function of which is protected to yield the compound of formula (III) :



(III),

wherein R_1, R_2, R_3 and P_1 are as defined hereinbefore and P_2 represents a protecting group for the acid function which is different from P_1,

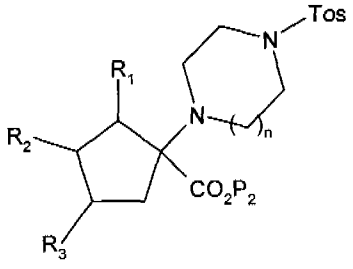
the amine function of which is deprotected before reaction with the compound of formula (IV) :



(IV),

wherein G_1 and G_2 each represent a halogen atom or a p-toluenesulphonyloxy group, Tos represents a para-toluenesulphonyl group, and n is as defined for formula (I),

to yield the compound of formula (V) :

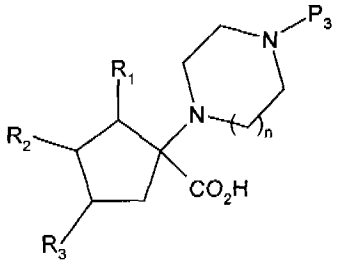


(V),

wherein R_1, R_2, R_3, P_2, n and Tos are as defined hereinbefore,

from which the para-toluenesulphonyl group is cleaved,

the acid function is deprotected and then the amine function is protected to yield the compound of formula (VI) :



(VI),

wherein R_1, R_2, R_3 and n are as defined hereinbefore and P_3 represents a protecting group for the amine function,

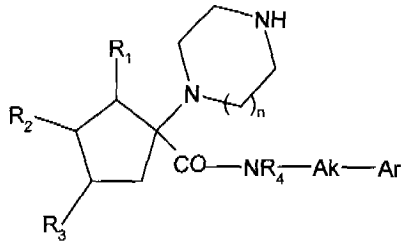
- which compound of formula (VI) is reacted, when it is desired to obtain compounds of formula (I) wherein X represents $-(CO)-NR_4-Ak-$ or $-CH_2-NR_4-Ak$, with a compound of formula (VII) :

$$HNR_4\text{-}Ak\text{-}Ar \qquad (VII),$$

wherein R_4, Ak and Ar are as defined for formula (I),

in the presence of one or more coupling agents,

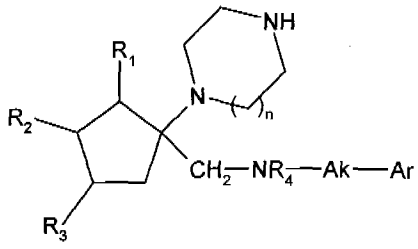
to yield, after deprotection of the ring amine function, compounds of formula (Ia), a particular case of the compounds of formula (I) wherein X represents a group $-(CO)-NR_4-Ak$:



(Ia),

wherein R_1, R_2, R_3, n, R_4 and Ak are as defined hereinbefore and Ar is as defined for formula (I),

which is reacted, when it is desired to obtain compounds of formula (Ib), a particular case of the compounds of formula (I) wherein X represents a group $-CH_2-NR_4-Ak$, with a reducing agent to yield compounds of formula (Ib) :

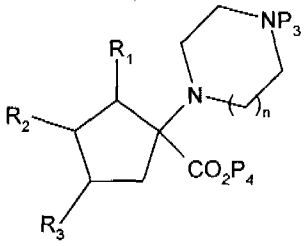


(Ib),

wherein R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak and Ar are as defined hereinbefore,

- or which compound of formula (VI) is esterified, when it is desired to obtain compounds of formula (I) wherein X represents a group $-CH_2-OAk-$ or $-CH_2-NR_4-(CO)-$,

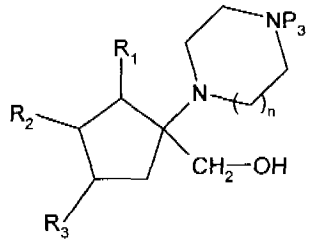
to yield the compound of formula (VIII) :



(VIII),

wherein R_1, R_2, R_3, n and P_3 are as defined hereinbefore and P_4 represents a benzyl or linear or branched C_1-C_6alkyl group,

which is placed in the presence of a reducing agent to yield the alcohol of formula (IX) :



(IX),

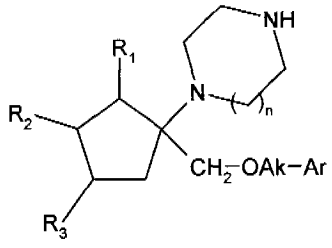
wherein R_1, R_2, R_3, n and P_3 are as defined hereinbefore,

which alcohol of formula (IX) is reacted, when it is desired to obtain compounds of formula (Ic), a particular case of the compounds of formula (I) wherein X represents the group $-CH_2-O-Ak-$, with a compound of formula (X) :

Hal-Ak-Ar (X),

wherein Ak and Ar are as defined for formula (I) and Hal represents a halogen atom,

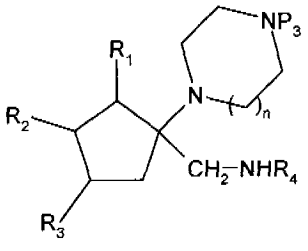
to yield, after deprotection of the ring amine function, compounds of formula (Ic) :



(Ic),

wherein R_1, R_2, R_3, n, Ak and Ar are as defined hereinbefore,

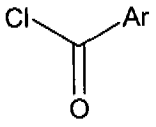
or which alcohol of formula (IX) is converted by conventional reactions of organic chemistry into an amine of formula (XI) :



(XI),

wherein R_1, R_2, R_3, n, R_4 and P_3 are as defined hereinbefore,

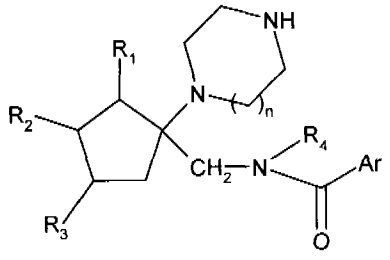
which is reacted with a compound of formula (XII) :



(XII),

wherein Ar is as defined for formula (I),

to yield, after deprotection of the ring amine function, compounds of formula (Id), a particular case of the compounds of formula (I) wherein X represents a group $-CH_2-NR_4-(CO)-$:

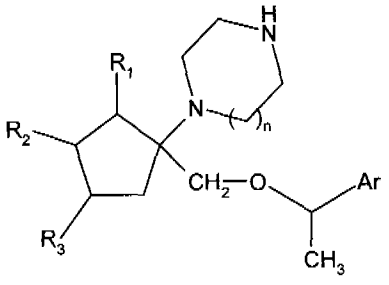


(Id),

wherein R_1, R_2, R_3, n, R_4 and Ar are as defined hereinbefore,

which compounds of formulae (Ia), (Ib), (Ic) and (Id) are purified according to a conventional purification technique, are separated, when desired, into their optical isomers and are converted, when desired, into their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

Compounds of formula (Ie), a particular case of the compounds of formula (I) wherein X represents the group of formula $-CH_2O-CH(CH_3)-$:



(Ie),

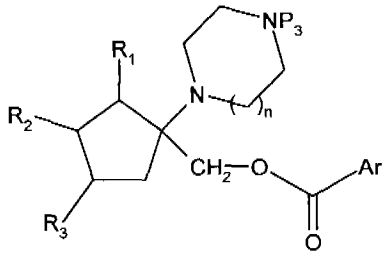
wherein R_1, R_2, R_3, n and Ar are as defined hereinbefore,

can also be obtained by condensation of the compound of formula (IX) with the compound of formula (XIII) :

$$Ar\text{-}CO_2H \qquad (XIII),$$

wherein Ar is as defined hereinbefore,

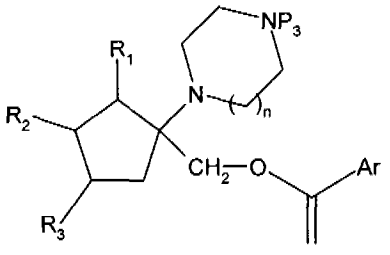
to yield the compound of formula (XIV) :



(XIV),

wherein R_1, R_2, R_3, n, Ar and P_3 are as defined hereinbefore,

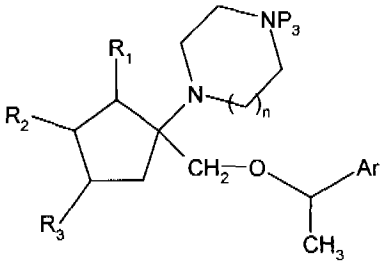
which is reacted with bis(cyclopentadienyl)dimethyltitanium to yield the compound of formula (XV) :



(XV),

wherein R_1, R_2, R_3, n, Ar and P_3 are as defined hereinbefore,

which is hydrogenated to yield the compound of formula (XVI) :



(XVI),

wherein R_1, R_2, R_3, n, Ar and P_3 are as defined hereinbefore,

the amine function of which is deprotected to yield the compound of formula (Ie),

which is separated, when desired, into its optical isomers and is converted, when desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

The compounds of the present invention are serotonin reuptake inhibitors and NK_1 antagonists. They are useful as medicaments in the treatment of depressive states, anxiety states, impulsive disorders, aggressive behaviours, drug abuse, obesity and appetite disorders, pain and inflammation, dementias, psychotic states, disturbances of chronobiological rhythms, nausea and gastrointestinal disorders.
The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising, as active ingredient, a compound of formula (I), or an addition salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic excipients or carriers.

Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those that are suitable for oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), per- or trans-cutaneous, nasal, rectal, perlingual, ocular or respiratory administration, and especially tablets or dragées, sublingual tablets, gelatin capsules, capsules, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable or drinkable preparations, aerosols, eye drops and nose drops.

The useful dosage varies according to the age and weight of the patient, the administration route, the nature and severity of the disorder, and the administration of any associated treatments and ranges from 0.5 to 500 mg per day in one or more administrations.

The Examples that follow illustrate the invention. The starting materials used are known products or are prepared according to known procedures. The various Preparations yield synthesis intermediates that are of use in preparation of the compounds of the invention.

The structures of the compounds described in the Examples were determined according to customary spectrophotometric techniques (infra-red, nuclear magnetic resonance, mass spectrometry).

A compound of configuration (1α) is understood to be a compound selected from the compounds of absolute configurations (1R) and (1S), it being understood that when the (1α) compound represents the compound of configuration (1R) the (1β) compound represents the other enantiomer.

A compound of configuration (1α') is understood to be a compound selected from the compounds of absolute configurations (1R) and (1S), it being understood that when the (1α') compound represents the compound of configuration (1R) the (1β') compound represents the other enantiomer.

A compound of configuration (1RS) is understood to be a racemic mixture of the 2 enantiomers of absolute configurations (1R) and (1S).

PREPARATION 1 : (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indan-carboxylic acid.

Step A : Benzyl (1RS)-1-[(tert-butyloxycarbonyl)amino]-1-indancarboxylate.

To 0.140 mol of 1-[(tert-butyloxycarbonyl)amino]-1-indancarboxylic acid there are added 750 ml of dimethylformamide and then 0.147 mol of caesium carbonate. Stirring is then carried out for 2 hours 30 minutes at ambient temperature and there is then poured in, dropwise, over 1/2 hour, 0.145 mol of benzyl bromide dissolved in 150 ml of dimethyl-formamide, and stirring is carried out for 20 hours at ambient temperature.
The mineral salts are filtered off and the solvent is evaporated off. The residue is redissolved in ethyl acetate and washed with water. The organic phase is dried and then evaporated to yield the expected product.

IR ν: 3284 nm^{-1} –NH

1735-1672 cm^{-1} >C=0

Step B : Benzyl (1RS)-1-amino-1-indancarboxylate hydrochloride.

0.471 mol of the compound obtained in the step above are added to 2 litres of ethyl acetate. A stream of hydrogen chloride gas is passed through for 1 hour 15 minutes, with stirring, and then stirring is continued for 20 hours at ambient temperature. The expected product is obtained by evaporation of the ethyl acetate.

IR ν: 1741 cm^{-1} >C=0

Step C : Benzyl (1RS)-1-[4-(para-toluenesulphonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxylate.

To 0.235 mol of the compound obtained in the step above there are added 750 ml of dimethylformamide, 750 ml of diisopropylethylamine and 0.235 mol of *N,N*-bis(2-chloroethyl)para-toluenesulphonamide. Refluxing is carried out for 48 hours and then the solvents are evaporated off. The residue is dissolved in ethyl acetate and washed with water. The organic phase is dried and evaporated. The residue is purified by chromatography on silica gel, using a 98/2 methylene chloride/ethyl acetate mixture as eluant, to yield the expected product.

IR	ν	C=O	1728 cm^{-1}
		asymmetric SO_2	1348 cm^{-1}
		symmetric SO_2	1164 cm^{-1}

Step D : (1RS)-1-[4-(Para-toluenesulphonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxylic acid.

To 0.181 mol of the compound obtained in the step above there are added 620 ml of dioxane, and then 620 ml of 1N sodium hydroxide solution and 360 ml of water. Refluxing is carried out for 20 hours and then the dioxane is evaporated off. Neutralisation is carried out by adding 620 ml of 1N hydrochloric acid, and then extraction with methylene chloride is carried out. The organic phase is dried and evaporated. The residue is crystallised from ethyl ether and then filtered off to yield the expected product.

IR	ν	OH	1800-3000 cm^{-1}
		C=O	1706 cm^{-1}
		C=O	1596 cm^{-1}

SO_2 1348-1165 cm^{-1}

CH... 772-732 cm^{-1}

Step E : (1RS)-1-(1-Piperazinyl)-1-indancarboxylic acid dihydrobromide.

To 100 ml of a 30 % solution of hydrobromic acid in acetic acid there are added 40 ml of acetic acid, 12.5 mmol of naphthalene and 12.5 mmol of the compound obtained in the step above. Refluxing is carried out for 1 hour, followed by concentration. The residue is taken up in water, and the aqueous phase is washed with ethyl acetate and then evaporated. The solid residue is washed with acetonitrile and then dried to yield the expected product.

IR ν C=O 1740 cm^{-1}

Step F : (1RS)-1-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxylic acid.

To 9.26 mmol of the compound obtained in the step above there are added 40 ml of dioxane and 37 ml of 1N sodium hydroxide solution. To the resulting solution there is added, dropwise and at ambient temperature, a solution of 10.2 mmol of di-tert-butyl dicarbonate in 100 ml of dioxane. Stirring is carried out for 5 hours and then the dioxane is evaporated off. The pH is brought to 4-5 using 1N hydrochloric acid, and saturation with sodium chloride and extraction with ethyl acetate are carried out. The organic phase is dried and evaporated to yield the expected product.

IR ν OH 2200-2300 cm^{-1}

C=O 1624-1731 cm^{-1}

PREPARATION 2 : 2-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-2-indancarboxylic acid.

The expected product is obtained according to the procedure described in Preparation 1, replacing, in Step A, the 1-[(tert-butyloxycarbonyl)amino]-1-indancarboxylic acid by 2-[(tert-butyloxycarbonyl)amino]-2-indancarboxylic acid and the benzyl bromide by 1-bromoethane.

EXAMPLE 1 : 1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.

Step A : ***Benzyl (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxylate.***

To 63.5 mmol of the compound of Preparation 1 there are added 550 ml of dimethylformamide and 66 mmol of caesium carbonate; stirring is carried out for 2 hours at ambient temperature and there is then added, dropwise over ½ hour, a solution of 65.7 mmol of benzyl bromide in 50 ml of dimethylformamide. Stirring is continued for 20 hours at ambient temperature and the solvent is then evaporated off. The residue is taken up in ethyl acetate; the organic phase is washed with water, dried and evaporated to yield the expected product in the form of a colourless oil.

Step B : ***(1RS)-1-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-hydroxymethylindan.***

To 250 ml of tetrahydrofuran and 63.2 mmol of lithium aluminium hydride there is added, over 1 hour 15 minutes, whilst maintaining the temperature of the reaction mixture below 20°C, a solution of 57.5 mmol of the compound obtained in the step above in 550 ml of tetrahydrofuran. After addition, stirring is continued for 1/2 hour at 20°C; hydrolysis is then carried out with 50 ml of isopropanol, followed by 50 ml of saturated sodium chloride solution. Filtration is carried out and the filtrate is evaporated; the residue is redissolved in ethyl acetate and washed with water. The dried and evaporated organic phase yields the expected product.

IR ν OH 3440 cm^{-1}

C=O 1691 cm^{-1}

Step C : ***4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-[(1RS)-1-(3,5-dibromobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine.***

To 30 ml of dimethylformamide and 5.4 mmol of sodium hydride 95 % there is added, over 10 minutes, a solution of 3.6 mmol of the compound obtained in the step above in 50 ml of dimethylformamide. Heating at 50-60°C is carried out for 1/2 hour and the

temperature is then allowed to return to ambient temperature. 0.36 mmol of tetrabutylammonium iodide is then added and then, over 10 minutes, a solution of 5.4 mmol of 3,5-dibromobenzyl bromide in 30 ml of dimethylformamide. Stirring is continued for 20 hours at ambient temperature.

The solvent is evaporated off, and the residue is then redissolved in ethyl acetate. Washing with water and with sodium chloride solution is carried out. The organic phase is dried and evaporated. The product is purified by chromatography on silica gel (eluant: CH_2Cl_2/AcOEt 90/10) to yield the expected product.

IR ν C=O 1688 cm^{-1}

Step D : ***1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.***

To 2.75 mmol of the compound obtained in the step above dissolved in 30 ml of ethyl acetate there are added 15 ml of a 1N solution of hydrochloric acid in dioxane. After stirring for 20 hours at ambient temperature, the precipitate obtained is filtered off, washed with ethyl acetate and then redissolved in water. After evaporation and drying, the expected product is obtained.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*45.60*	*4.74*	*5.06*	*12.82*
Found	*45.95*	*4.80*	*5.12*	*13.16*

EXAMPLE 2 : 1-[(1RS)-1-(3,5-Dimethylbenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 1, replacing the 3,5-dibromobenzyl bromide in Step C by 3,5-dimethylbenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*65.24*	*7.62*	*6.62*	*16.75*
Found	*65.71*	*7.49*	*6.53*	*16.46*

EXAMPLE 3 : 1-[2-(3,5-Dimethylbenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

Step A : 2-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxymethylindan.

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps A and B of Example 1, replacing the compound of Preparation 1 in Step A by the compound of Preparation 2.

Step B : 1-[2-(3,5-Dimethylbenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps C and D of Example 1, starting from the compound obtained in Step A above and 3,5-dimethylbenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*65.24*	*7.62*	*6.62*	*16.75*
Found	*65.92*	*7.52*	*6.64*	*16.91*

EXAMPLE 4 : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.

To 2 mmol of the compound of Preparation 1 there are added 50 ml of dimethylformamide, 2 mmol of 3,5-dibromobenzylamine, 2 mmol of 1-hydroxybenzotriazole and 2 mmol of dicyclohexylcarbodiimide. Stirring for 20 hours at ambient temperature and then evaporation are carried out. The residue is then taken up in ethyl acetate. The dicyclohexylurea formed is removed by filtration; the organic phase is then washed with saturated sodium bicarbonate solution, followed by saturated sodium chloride solution.

After drying, evaporation and purification by chromatography on silica gel (eluant: CH_2Cl_2/AcOEt 95/5), the expected product is obtained.

IR ν NH 3347 cm^{-1}

C=O 1668 cm^{-1}

Step B : ***(1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

To 1.6 mmol of the compound obtained in the step above dissolved in 30 ml of ethyl acetate there are added 15 ml of a 4N solution of hydrochloric acid in dioxane, and the reaction mixture is then stirred for 20 hours at ambient temperature. The precipitate obtained is filtered off and then redissolved in 5 ml of water.

After evaporating off the water and drying, the expected product is obtained.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*44.55*	*4.45*	*7.42*	*12.52*
Found	*44.92*	*4.61*	*7.44*	*11.54*

EXAMPLE 5 : N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.44*	*4.63*	*7.72*	*11.88*
Found	*51.42*	*4.73*	*7.71*	*10.82*

EXAMPLE 6 : [3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-N-{[2-(1-piperazinylindan-2-yl]-methyl}methanamine trihydrochloride.

To 3 mmol of the compound of Example 5 dissolved in 80 ml of tetrahydrofuran there are added, under nitrogen and over 20 minutes, 30 mmol of a 2N solution of borane dimethyl sulphide in tetrahydrofuran. The reaction mixture is then refluxed for 18 hours and subsequently returned to ambient temperature. 50 ml of 4N hydrochloric acid are then added dropwise and refluxing is subsequently carried out again for 20 hours, before evaporating off the solvents, making alkaline with sodium hydroxide solution and extracting the reaction mixture with ethyl acetate. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried and then evaporated. After purification by chromatography, conversion into a salt using hydrochloric acid and evaporation, the expected product is obtained after drying.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*49.69*	*5.02*	*7.56*	*17.22*
Found	*49.77*	*5.01*	*7.38*	*17.37*

EXAMPLE 7 : N-Benzyl-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-benzyl-N-methylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.66*	*6.99*	*9.95*	*15.37*
Found	*63.64*	*6.71*	*10.24*	*15.86*

EXAMPLE 8 : 1-[(1α)-1-(3,5-Dimethylbenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained by separation of the compound of Example 2 on a chiral HPLC column.

EXAMPLE 9 : 1-[(1β)-1-(3,5-Dimethylbenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is the second of the enantiomers obtained by separation of the compound of Example 2 on a chiral HPLC column.

EXAMPLE 10 : (1RS)-N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, replacing the 3,5-dibromobenzylamine in Step A by 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*50.75*	*4.63*	*7.72*	*13.03*
Found	*51.08*	*4.86*	*7.79*	*13.45*

EXAMPLE 11 : (1RS)-N-Benzyl-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and N-methylbenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*62.27*	*6.86*	*9.73*	*17.91*

EXAMPLE 12 : 1-[2-(Biphenyl-4-ylmethoxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and biphenyl-4-ylmethyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*68.78*	*6.84*	*5.94*	*15.04*
Found	*69.38*	*7.09*	*5.99*	*15.03*

EXAMPLE 13 : 1-[2-(3,5-Dimethoxybenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-dimethoxybenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*60.66*	*7.08*	*6.15*	*15.57*
Found	*60.96*	*7.30*	*6.07*	*15.71*

EXAMPLE 14 : 1-[2-(3,5-Dichlorobenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-dichlorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.33*	*5.64*	*6.03*	*30.55*
Found	*54.08*	*5.31*	*6.12*	*30.15*

EXAMPLE 15 : 1-[2-(3,4-Dichlorobenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and 3,4-dichlorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.33*	*5.64*	*6.03*	*30.55*
Found	*53.99*	*5.46*	*6.03*	*29.99*

EXAMPLE 16 : 1-[2-(3,5-Dibromobenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-dibromobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*45.60*	*4.74*	*5.06*	*12.82*
Found	*45.48*	*4.83*	*5.03*	*12.79*

EXAMPLE 17 : 1-[2-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyloxymethyl]indan-2-yl]-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.99*	*4.93*	*5.27*	*13.34*
Found	*52.48*	*5.05*	*5.34*	*13.12*

EXAMPLE 18 : (1RS)-N-Benzyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, replacing the 3,5-dibromobenzylamine in Step A by benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*61.77*	*6.66*	*10.29*	*17.36*
Found	*61.63*	*7.06*	*10.24*	*17.38*

EXAMPLE 19 : 1-[2-(Naphth-2-ylmethoxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and naphth-2-ylmethyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*67.41*	*6.79*	*6.29*	*15.92*
Found	*66.99*	*7.18*	*6.29*	*15.69*

EXAMPLE 20 : (1RS)-N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and N-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.62*	*4.87*	*7.53*	*12.70*
Found	*51.40*	*4.85*	*7.48*	*11.77*

EXAMPLE 21 : N-(3,5-Dichlorobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-dichlorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.85*	*5.28*	*8.80*	*29.71*
Found	*53.30*	*5.34*	*9.00*	*28.89*

EXAMPLE 22 : (1α)-N-[(1S)-1-Phenethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1RS)-N-[(1S)-1-Phenethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and (1S)-1-phenethylamine.

Step B : ***(1α)-N-[(1S)-1-Phenethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by separation, by means of chromatography on silica, of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1α)-N-[(1S)-1-Phenethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

Starting from the compound obtained in Step B, the expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*62.69*	*7.21*	*9.85*	*16.54*

EXAMPLE 23 : (1β)-N-[(1S)-1-Phenethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 22.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*62.57*	*7.08*	*9.90*	*16.32*

EXAMPLE 24 : (1α)-N-[(1R)-1-Phenethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1RS)-N-[(1R)-1-Phenethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and (1R)-1-phenethylamine.

Step B : ***(1α)-N-[(1R)-1-Phenethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by separation, by means of chromatography on silica, of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1α)-N-[(1R)-1-Phenethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*62.69*	*7.21*	*9.85*	*16.54*

EXAMPLE 25 : (1β)-N-[(1R)-1-Phenethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 24.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*62.71*	*7.25*	*9.92*	*16.27*

EXAMPLE 26 : (1RS)-N-(2-Phenethyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, replacing the 3,5-dibromobenzylamine in Step A by 2-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*62.34*	*7.17*	*9.83*	*16.65*

EXAMPLE 27 : (1RS)-N-(3,4-Dichlorobenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, replacing the 3,5-dibromobenzylamine in Step A by 3,4-dichlorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.85*	*5.28*	*8.80*	*29.71*
Found	*53.26*	*5.52*	*8.83*	*28.98*

EXAMPLE 28 : 2-(1-Piperazinyl)-N-(3-pyridylmethyl)-2-indancarboxamide trihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3-pyridylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.88*	*6.10*	*12.57*	*23.86*
Found	*53.94*	*6.20*	*12.30*	*23.76*

EXAMPLE 29 : 2-(1-Piperazinyl)-N-(2-thienylmethyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 2-thienylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% S*	*% Cl*
Calculated	*55.07*	*6.08*	*10.14*	*7.74*	*17.11*
Found	*54.96*	*6.07*	*10.75*	*7.53*	*16.56*

EXAMPLE 30 : 2-(1-Piperazinyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 4-(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.47*	*5.50*	*8.82*	*14.88*
Found	*55.13*	*5.43*	*8.93*	*14.98*

EXAMPLE 31 : N-(2-Phenethyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 2-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*63.42*	*6.91*	*10.06*	*16.63*

EXAMPLE 32 : N-(1-Naphthylmethyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 1-naphthylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*65.50*	*6.38*	*9.17*	*15.47*
Found	*65.86*	*6.52*	*9.83*	*14.72*

EXAMPLE 33 : (1RS)-N-(2,4-Dichlorobenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, replacing the 3,5-dibromobenzylamine in Step A by 2,4-dichlorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.85*	*5.28*	*8.80*	*29.71*
Found	*53.69*	*5.31*	*8.84*	*30.27*

EXAMPLE 34 : (1RS)-1-(1-Piperazinyl)-N-(3-thienylmethyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, replacing the 3,5-dibromobenzylamine in Step A by 3-thienylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% S*	*% Cl*
Calculated	*55.07*	*6.08*	*10.14*	*7.74*	*17.11*
Found	*55.68*	*6.33*	*10.28*	*7.62*	*17.79*

EXAMPLE 35 : (1RS)-1-(1-Piperazinyl)-N-(2-thienylmethyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, replacing the 3,5-dibromobenzylamine in Step A by 2-thienylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% S*	*% Cl*
Calculated	*55.07*	*6.08*	*10.14*	*7.74*	*17.11*
Found	*55.73*	*6.35*	*10.30*	*7.76*	*17.49*

EXAMPLE 36 : (1RS)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, replacing the 3,5-dibromobenzylamine in Step A by 3,5-dichlorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*66.94*	*6.45*	*8.67*	*14.64*
Found	*66.26*	*6.41*	*8.57*	*14.09*

EXAMPLE 37 : N-(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and biphenyl-4-ylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*66.94*	*6.45*	*8.67*	*14.64*
Found	*66.26*	*6.41*	*8.57*	*14.09*

EXAMPLE 38 : N-(3,5-Dimethylbenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-dimethylbenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*63.50*	*7.28*	*10.23*	*16.19*

EXAMPLE 39 : N-[(1R)-1-Phenethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (1R)-1-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*62.49*	*7.03*	*10.44*	*16.97*

EXAMPLE 40 : N-[(1S)-1-Phenethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (1S)-1-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*62.83*	*7.10*	*10.34*	*16.19*

EXAMPLE 41 : (1RS)-N-(2-Methoxybenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and 2-methoxybenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*60.27*	*6.67*	*9.58*	*16.17*
Found	*59.71*	*6.91*	*9.41*	*15.88*

EXAMPLE 42 : (1RS)-N-(3,5-Dimethylbenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and 3,5-dimethylbenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*62.89*	*7.53*	*9.44*	*16.06*

EXAMPLE 43 : 2-(1-Piperazinyl)-N-(3-thienylmethyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3-thienylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% S*	*% Cl*
Calculated	*55.07*	*6.08*	*10.14*	*7.74*	*17.11*
Found	*55.34*	*6.53*	*9.93*	*7.96*	*17.70*

EXAMPLE 44 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-difluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.76*	*5.67*	*9.46*	*15.96*
Found	*57.26*	*5.74*	*9.45*	*15.41*

EXAMPLE 45 : N-(4-Methoxybenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 4-methoxybenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*60.27*	*6.67*	*9.58*	*16.17*
Found	*59.45*	*6.79*	*10.41*	*16.36*

EXAMPLE 46 : N-(4-Bromobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 4-bromobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.76*	*5.38*	*8.62*	*14.55*
Found	*52.30*	*5.36*	*8.90*	*13.95*

EXAMPLE 47 : N-(3-Bromobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3-bromobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.76*	*5.38*	*8.62*	*14.55*
Found	*52.08*	*5.60*	*8.84*	*14.43*

EXAMPLE 48 : N-(4-Chlorobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 4-chlorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.96*	*5.92*	*9.49*	*24.02*
Found	*57.22*	*6.03*	*9.46*	*24.07*

EXAMPLE 49 : N-Benzyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*61.77*	*6.66*	*10.29*	*17.36*
Found	*61.09*	*6.74*	*10.24*	*16.80*

EXAMPLE 50 : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and N-methyl-3,5-dibromobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*45.54*	*4.69*	*7.24*	*12.22*
Found	*45.11*	*4.73*	*7.14*	*12.96*

EXAMPLE 51 : (1RS)-1-[1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyloxymethyl)indan-1-yl]-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 1 and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.99*	*4.93*	*5.27*	*13.34*
Found	*52.31*	*4.77*	*5.28*	*13.54*

EXAMPLE 52 : 1-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 1 and 3,5-dichlorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.33*	*5.64*	*6.03*	*30.55*
Found	*54.97*	*5.81*	*6.00*	*29.88*

EXAMPLE 53 : 1-[(1RS)-1-(3-(Trifluoromethyl)benzyloxymethyl)indan-1-yl]-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 1 and 3-(trifluoromethyl)benzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.03*	*5.87*	*6.05*	*15.30*
Found	*56.75*	*6.33*	*5.81*	*15.16*

EXAMPLE 54 : 2-(1-Piperazinyl)-N-(2-pyridylmethyl)-2-indancarboxamide trihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 2-pyridylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.88*	*6.10*	*12.57*	*23.86*
Found	*52.54*	*6.13*	*12.00*	*23.85*

EXAMPLE 55 : 2-(1-Piperazinyl)-N-(3-pyridylmethyl)-2-indancarboxamide trihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3-pyridylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.88*	*6.10*	*12.57*	*23.86*
Found	*53.92*	*5.94*	*12.43*	*24.62*

EXAMPLE 56 : N-(2-Bromobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 2-bromobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.76*	*5.38*	*8.62*	*14.55*
Found	*52.54*	*5.33*	*8.66*	*13.77*

EXAMPLE 57 : N-(4-Fluorobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 4-fluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*59.16*	*6.15*	*9.86*	*16.63*
Found	*58.93*	*6.04*	*9.69*	*16.81*

EXAMPLE 58 : N-(4-Methylbenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 4-methylbenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*62.56*	*6.92*	*9.95*	*16.79*
Found	*62.15*	*6.60*	*9.78*	*17.06*

EXAMPLE 59 : N-(3,5-Dibromobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-dibromobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*44.55*	*4.45*	*7.42*	*12.52*
Found	*44.53*	*4.76*	*7.35*	*12.22*

EXAMPLE 60 : N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.37*	*4.94*	*7.78*	*9.84*
Found	*53.21*	*5.15*	*7.63*	*9.78*

EXAMPLE 61 : 2-(1-Piperazinyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 4-(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.47*	*5.50*	*8.82*	*14.88*
Found	*55.24*	*5.32*	*8.62*	*14.70*

EXAMPLE 62 : N-(2-Naphthylmethyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 2-naphthylmethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*65.50*	*6.38*	*9.17*	*15.47*
Found	*66.04*	*6.22*	*9.00*	*15.29*

EXAMPLE 63 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-difluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.76*	*5.67*	*9.46*	*15.96*
Found	*56.87*	*5.81*	*9.49*	*15.99*

EXAMPLE 64 : (1RS)-1-[1-(3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 1 and 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.89*	*5.44*	*5.82*	*14.73*
Found	*54.78*	*5.58*	*5.79*	*14.65*

EXAMPLE 65 : (1RS)-1-(1-Piperazinyl)-N-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and 3-(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.47*	*5.50*	*8.82*	*14.88*
Found	*56.07*	*5.78*	*8.79*	*14.73*

EXAMPLE 66 : (1RS)-1-(1-Piperazinyl)-N-methyl-N-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and N-methyl-3-(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.33*	*5.76*	*8.57*	*14.46*
Found	*56.10*	*5.78*	*8.47*	*14.72*

EXAMPLE 67 : N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*54.52*	*5.50*	*8.68*	*27.84*

EXAMPLE 68 : (1RS)-N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and N-methyl-3,5-difluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.65*	*5.94*	*9.17*	*15.47*
Found	*57.73*	*6.29*	*9.06*	*15.71*

EXAMPLE 69 : (1RS)-N-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and N-methyl-3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.34*	*5.35*	*8.27*	*13.95*
Found	*53.78*	*5.68*	*8.11*	*14.83*

EXAMPLE 70 : (1RS)-1-[1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 1 and 3,5-difluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.47*	*6.08*	*6.49*	*16.44*
Found	*58.36*	*6.04*	*6.49*	*16.30*

EXAMPLE 71 : N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3,5-dibromobenzylamine.

Mass spectrometry : ESI : $[M+H]^+$ m/z 506.0

EXAMPLE 72 : N-[3-(Trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-(trifluoromethyl)benzylamine.

Mass spectrometry : ESI : $[M+H]^+$ m/z 418.2

EXAMPLE 73 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3,5-difluorobenzylamine.

Mass spectrometry : ESI : $[M+H]^+$ m/z 386.2

EXAMPLE 74 : N-(3,5-Dimethylbenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3,5-dimethylbenzylamine.

Mass spectrometry : ESI : $[M+H]^+$ m/z 378.3

EXAMPLE 75 : N-Benzyl-N-methyl-[2-(1-piperazinyl)indan-2-yl]methanamine trihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 6, starting from the compound of Example 7.

Mass spectrometry : ESI : $[M+H]^+$ m/z 336.2

EXAMPLE 76 : N-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.45*	*5.10*	*8.50*	*14.34*
Found	*53.55*	*5.29*	*8.73*	*13.74*

EXAMPLE 77 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-methyl-[2-(1-piperazinyl)indan-2-yl]-methanamine trihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 6, starting from the compound of Example 73.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.95*	*6.29*	*8.74*	*22.12*
Found	*54.98*	*6.49*	*8.51*	*22.00*

EXAMPLE 78 : N-3,5-(Dimethylbenzyl)-N-methyl-[2-(1-piperazinyl)indan-2-yl]-methanamine trihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 6, starting from the compound of Example 74.

Mass spectrometry : ESI : $[M+H]^+$ m/z 364.3

EXAMPLE 79 : N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-methyl-[2-(1-piperazinyl)indan-2-yl]-methanamine trihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 6, starting from the compound of Example 67.

Mass spectrometry : ESI : $[M+H]^+$ m/z 404.2

EXAMPLE 80 : N-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzylamine.

Mass spectrometry : ESI : $[M+H]^+$ m/z 436.2

EXAMPLE 81 : N-[3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-[2-(1-piperazinyl)-indan-2-yl]methanamine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 6, starting from the compound of Example 80.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.88*	*5.91*	*8.50*	*14.34*
Found	*55.50*	*6.32*	*7.98*	*14.47*

EXAMPLE 82 : N-[3-(Trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-[2-(1-piperazinyl)-indan-2-yl]methanamine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 6, starting from the compound of Example 72.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.99*	*6.35*	*8.82*	*14.88*
Found	*57.60*	*6.70*	*8.59*	*14.33*

EXAMPLE 83 : N-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-[2-(1-piperazinyl)-indan-2-yl]methanamine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 6, starting from the compound of Example 60.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.95*	*5.37*	*7.72*	*13.02*
Found	*52.87*	*5.80*	*7.42*	*12.74*

EXAMPLE 84 : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-ethyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and N-ethyl-3,5-dibromobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*46.49*	*4.92*	*7.07*	*11.93*
Found	*46.42*	*5.16*	*6.96*	*11.59*

EXAMPLE 85 : (1RS)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and N-methyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*54.22*	*5.61*	*8.67*	*29.81*

EXAMPLE 86 : (1α)-N-(3,5-Dimethylbenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : Benzyl (1α)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxylate.

The expected product is the first of the enantiomers obtained by separation on a chiral HPLC column of the compound obtained in Step A of Example 1.

Step B : (1α)-1-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxylic acid.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step F of Preparation 1, starting from the compound of Step A above.

Step C : (1α)-N-(3,5-Dimethylbenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Step B above and 3,5-dimethylbenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*62.93*	*7.30*	*9.50*	*16.40*

EXAMPLE 87 : (1β)-N-(3,5-Dimethylbenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : (1β)-1-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxylic acid.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step F of Preparation 1, starting from the second of the enantiomers separated in Step A of Example 86.

Step B : ***(1β)-N-(3,5-Dimethylbenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride***

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Step A above and 3,5-dimethylbenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*63.46*	*7.24*	*9.61*	*16.77*

EXAMPLE 88 : N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-methyl-[2-(1-piperazinyl)indan-2-yl]-methanamine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 6, starting from the compound of Example 71.

Mass spectrometry : ESI : $[M+H]^+$ m/z 492.1

EXAMPLE 89 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (RS)-1-(3,5-dimethylphenyl)ethylamine.

Step B : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.99*	*7.38*	*9.33*	*15.74*
Found	*63.16*	*7.59*	*9.09*	*15.93*

EXAMPLE 90 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 89.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.99*	*7.38*	*9.33*	*15.74*
Found	*64.35*	*7.60*	*9.39*	*15.45*

EXAMPLE 91 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and (RS)-1-(3,5-dimethylphenyl)ethylamine.

Step B : ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.99*	*7.38*	*9.33*	*15.74*
Found	*64.49*	*7.75*	*9.57*	*15.33*

EXAMPLE 92 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 91.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.99*	*7.38*	*9.33*	*15.74*
Found	*64.00*	*7.66*	*9.31*	*16.13*

EXAMPLE 93 : (1RS)-N-(3,5-Dimethylbenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and N-methyl-3,5-dimethylbenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.99*	*7.38*	*9.33*	*15.75*
Found	*64.79*	*7.38*	*9.57*	*14.78*

EXAMPLE 94 : (1α)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1RS)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and (S)-2-phenylglycinol.

Step B : ***(1α)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by separation, by means of chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate), of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1α)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*60.27*	*6.67*	*9.58*	*16.17*
Found	*59.95*	*6.43*	*9.35*	*16.25*

EXAMPLE 95 : (1β)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 94.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*60.27*	*6.67*	*9.58*	*16.17*
Found	*59.95*	*6.64*	*9.50*	*16.42*

EXAMPLE 96 : N-[(1R)-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (R)-1-(3,5-dimethylphenyl)ethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.99*	*7.38*	*9.33*	*15.74*
Found	*64.34*	*7.04*	*9.45*	*16.22*

EXAMPLE 97 : N-{[2-(1-Piperazinyl)indan-2-yl]methyl}-3,5-bis(trifluoromethyl)-benzamide dihydrochloride.

Step A : 2-Azidomethyl-2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-2-indan.

The expected product is obtained by reaction of the compound obtained in Step A of Example 3 with diphenylphosphoryl azide (DPPA) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), according to the procedure described in *J. Org Chem.* 1993, 58, 5886-5888, and then purification by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate 98/2).

IR : N_3 : 2095 cm^{-1} CO : 1692 cm^{-1}

Step B : ***2-Aminomethyl-2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-2-indan.***

2.35 mmol of the compound obtained in Step A above are dissolved in 80 ml of tetrahydrofuran, 2.59 mmol of triphenylphosphine are then added and stirring is carried out for ¼ hour. 10 ml of water are then added and stirring is continued for 24 hours. After evaporating off the solvents, the product is purified by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/methanol/ammonia 85/15/1) to yield the expected product.

Step C : ***N-{[2-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]indan-2-yl]methyl}-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide***

2 mmol of the amine obtained in Step B above are dissolved in 15 ml of tetrahydrofuran, cooling to 0°C is then carried out, and a solution of 2 mmol of 3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl chloride in 5 ml of tetrahydrofuran is added dropwise. Stirring is then carried out for 1 hour, the solvent is evaporated off and the residue is redissolved in methylene chloride and washed successively with sodium bicarbonate solution, with 10 % citric acid solution and then with water. After evaporation and chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate 98/2), the expected product is recovered.

Step D : ***N-{[2-(1-Piperazinyl)indan-2-yl]methyl}-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step D of Example 1, starting from the compound obtained in Step C above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*50.75*	*4.63*	*7.72*	*13.03*
Found	*51.52*	*4.84*	*7.72*	*12.72*

EXAMPLE 98 : N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (1α)-1-(3,5-dibromophenyl)ethylamine.

Melting point :178-180°C.

EXAMPLE 99 : N-[(1S)-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (S)-1-(3,5-dimethylphenyl)ethylamine.

Melting point :175°C.

EXAMPLE 100 : N-[(1β)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (1β)-1-(3,5-dibromophenyl)ethylamine.

Melting point :192-194°C.

EXAMPLE 101 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : (1α')-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethylamine.

(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethylamine is converted into a salt using (L)-tartaric acid, the mixture of diastereoisomers thereby obtained is separated and then reconversion to the base is carried out on each of the two diastereoisomers.

The expected product is the first of the enantiomers thereby obtained.

Step B : ***(1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from Preparation 1 and the compound obtained in Step A above.

Step C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained by separation, by means of chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate), of the diastereoisomeric mixture obtained in Step B.

Step D : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step C above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.62*	*4.87*	*7.53*	*12.70*
Found	*52.46*	*5.10*	*7.50*	*12.06*

EXAMPLE 102 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step C of Example 101.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.62*	*4.87*	*7.53*	*12.70*
Found	*51.97*	*5.00*	*7.38*	*11.79*

EXAMPLE 103 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1β')-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethylamine.***

The expected product is the second of the enantiomers obtained in Step A of Example 101.

Step B : ***(1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and the compound obtained in Step A above.

Step C : ***(1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained by separation, by means of chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate), of the diastereoisomeric mixture obtained in Step B.

Step D : ***(1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step C above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.62*	*4.87*	*7.53*	*12.70*
Found	*51.05*	*4.68*	*7.24*	*12.25*

EXAMPLE 104 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step C of Example 103.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.62*	*4.87*	*7.53*	*12.70*
Found	*52.43*	*5.16*	*7.52*	*11.94*

EXAMPLE 105 : 1-[(1RS)-1-(3-Bromo-5-fluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 1 and 3-bromo-5-fluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.24*	*5.32*	*5.69*	*14.40*
Found	*51.96*	*5.28*	*5.56*	*14.36*

EXAMPLE 106 : 1-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 1 and 3-chloro-5-fluorobenzyl bromide.

Mass spectrometry : ESI (H_2O/CH_3CN) : $[M+H]^+$ m/z 375.2 Th

EXAMPLE 107 : 1-[2-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and 3,5-difluororobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.47*	*6.08*	*6.49*	*16.44*
Found	*58.49*	*6.07*	*6.47*	*17.04*

EXAMPLE 108 : N-[(1S)-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-[(1S)-1-(3,5-dimethylphenyl)ethyl]-N-methylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*64.65*	*7.60*	*9.05*	*15.27*
Found	*64.66*	*7.66*	*9.29*	*15.18*

EXAMPLE 109 : N-[(1R)-1-(3,5-Dimethylphenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-[(1R)-1-(3,5-dimethylphenyl)ethyl]-N-methylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*64.65*	*7.60*	*9.05*	*15.27*
Found	*64.66*	*7.66*	*9.29*	*15.18*

EXAMPLE 110 : 1-[2-(3-Bromo-5-fluorobenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine, dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and 3-bromo-5-fluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.24*	*5.32*	*5.69*	*14.40*
Found	*51.37*	*5.33*	*5.67*	*14.72*

EXAMPLE 111: N-[(1R)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (1R)-1-(3,5-dichlorophenyl)ethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*54.58*	*5.55*	*8.45*	*28.63*

EXAMPLE 112 : 1-[2-(3-Fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyloxymethyl)indan-2-yl]-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.89*	*5.44*	*5.82*	*14.73*
Found	*55.40*	*5.53*	*5.69*	*14.90*

EXAMPLE 113 : N-[(1S)-1-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (1S)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.62*	*4.87*	*7.53*	*12.70*
Found	*51.10*	*4.77*	*7.22*	*12.30*

EXAMPLE 114 : 1-[2-(3-Chloro-5-fluorobenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 1, starting from the compound of Preparation 2 and 3-chloro-5-fluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.33*	*5.85*	*6.26*	*23.75*
Found	*56.40*	*6.00*	*6.25*	*23.67*

EXAMPLE 115 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1α')-1-[3,5-Dibromophenyl]ethylamine.***

(1RS)-1-[3,5-Dibromophenyl]ethylamine is converted into a salt using (L)-tartaric acid, the mixture of diastereoisomers thereby obtained is separated and then reconversion to the base is carried out on each of the two diastereoisomers.

The expected product is the first of the enantiomers thereby obtained.

Step B : ***(1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from Preparation 1 and the compound obtained in Step A above.

Step C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained by separation, by means of chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate), of the diastereoisomeric mixture obtained in Step B.

Step D : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)indan-carboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step C above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*45.54*	*4.69*	*7.24*	*12.22*
Found	*45.94*	*4.77*	*7.02*	*11.32*

EXAMPLE 116 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step C of Example 115.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*45.54*	*4.69*	*7.24*	*12.22*
Found	*45.58*	*4.80*	*6.98*	*11.64*

EXAMPLE 117 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1β')-1-[3,5-Dibromophenyl]ethylamine.***

The expected product is the second of the enantiomers obtained in Step A of Example 115.

Step B : ***(1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound of Preparation 1 and the compound obtained in Step A above.

Step C : ***(1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained by separation, by means of chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate), of the diastereoisomeric mixture obtained in Step B.

Step D : ***(1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)indan-carboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step C above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*45.54*	*4.69*	*7.24*	*12.22*
Found	*45.70*	*4.76*	*7.06*	*11.08*

EXAMPLE 118 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step C of Example 117.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*45.54*	*4.69*	*7.24*	*12.22*
Found	*45.53*	*4.56*	*7.10*	*12.08*

EXAMPLE 119 : N-[(1α)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-1-(3,5-dichlorophenyl)ethylamine.

Step B : N-[(1α)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide.

The compound obtained in the step above is separated by HPLC chromatography, on a chiral phase, of the racemic compound obtained in the step above.
The expected product is the first of the enantiomers thereby separated.

Step C : ***N-[(1α)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained by conversion of the compound obtained in the step above into a salt using hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.67*	*5.78*	*8.32*	*14.03*
Found	*54.73*	*5.88*	*8.26*	*13.89*

EXAMPLE 120 : N-[(1β)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The second of the enantiomers separated in Step B of Example 119 is converted into a salt using hydrochloric acid to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.67*	*5.78*	*8.32*	*14.03*
Found	*54.95*	*5.96*	*8.15*	*13.41*

EXAMPLE 121 : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

Step A : ***N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 1-(3,5-difluorophenyl)ethylamine.

Step B : ***N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide.***

The compound obtained in the step above is separated by HPLC chromatography, on a chiral phase, of the racemic compound obtained in the step above.

The expected product is the first of the enantiomers thereby separated.

Step C : ***N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained by conversion of the compound obtained in the step above into a salt using hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.65*	*5.94*	*9.17*	*15.47*
Found	*57.87*	*5.86*	*9.08*	*15.47*

EXAMPLE 122 : N-[(1β)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The second of the enantiomers separated in Step B of Example 121 is converted into a salt using hydrochloric acid to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.65*	*5.94*	*9.17*	*15.47*
Found	*58.30*	*5.88*	*9.14*	*15.61*

EXAMPLE 123 : (1α)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (RS)-N-methyl-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.46*	*5.11*	*7.34*	*12.39*
Found	*52.16*	*5.37*	*6.93*	*11.94*

EXAMPLE 124 : (1β)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and (RS)-N-methyl-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.46*	*5.11*	*7.34*	*12.39*
Found	*52.99*	*5.15*	*7.20*	*12.21*

EXAMPLE 125 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (RS)-1-(3,5-difluorophenyl)ethylamine.

Step B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.65*	*5.94*	*9.17*	*15.47*
Found	*57.22*	*6.30*	*8.85*	*15.62*

EXAMPLE 126 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 125.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.65*	*5.94*	*9.17*	*15.47*
Found	*57.15*	*6.31*	*8.84*	*15.38*

EXAMPLE 127 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and (RS)-1-(3,5-difluorophenyl)ethylamine.

Step B : ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.65*	*5.94*	*9.17*	*15.47*
Found	*57.38*	*6.36*	*8.88*	*15.69*

EXAMPLE 128 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 127.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.65*	*5.94*	*9.17*	*15.47*
Found	*57.38*	*6.33*	*8.87*	*15.34*

EXAMPLE 129 : N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and 3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.74*	*5.47*	*9.12*	*15.39*
Found	*55.24*	*5.61*	*9.06*	*15.29*

EXAMPLE 130 : N-[(1S)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (1S)-1-[3,5-dichlorophenyl]ethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*54.53*	*5.59*	*8.52*	*28.80*

EXAMPLE 131 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-indancarboxamide dihydrochloride

Step A : ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (RS)-1-(3,5-dichlorophenyl)ethylamine.

Step B : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*54.21*	*5.69*	*8.04*	*28.87*

EXAMPLE 132 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 131.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*54.26*	*5.40*	*8.04*	*28.03*

EXAMPLE 133 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and (RS)-1-(3,5-dichlorophenyl)ethylamine.

Step B : ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*54.00*	*5.54*	*8.08*	*28.19*

EXAMPLE 134 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 133.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*53.80*	*5.62*	*7.93*	*27.54*

EXAMPLE 135 : N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.65*	*5.73*	*8.85*	*22.40*
Found	*55.54*	*5.95*	*8.81*	*22.55*

EXAMPLE 136 : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-1-(3,5-difluorophenyl)ethylamine.

Step B : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide.

The compound obtained in the step above is separated by HPLC chromatography, on a chiral phase, of the racemic compound obtained in the step above.
The expected product is the first of the enantiomers thereby separated.

Step C : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained by conversion of the compound obtained in the step above into a salt using hydrochloric acid.
Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.48*	*6.19*	*8.89*	*15.01*
Found	*57.93*	*6.09*	*8.62*	*15.18*

EXAMPLE 137 : N-[(1β)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The second of the enantiomers separated in Step B of Example 136 is converted into a salt using hydrochloric acid to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.48*	*6.19*	*8.89*	*15.01*
Found	*57.83*	*6.35*	*8.64*	*15.56*

EXAMPLE 138 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)indancarboxamide dihydrochloride

Step A : ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxy-carbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (RS)-N-methyl-1-(3,5-dibromophenyl)ethylamine.

Step B : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxy-carbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*46.49*	*4.92*	*7.07*	*11.93*
Found	*46.62*	*5.05*	*6.78*	*11.01*

EXAMPLE 139 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 138.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*46.49*	*4.92*	*7.07*	*11.93*
Found	*46.14*	*5.05*	*6.65*	*11.14*

EXAMPLE 140 : N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-ethylamine.

Step B : ***N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide***

The compound obtained in the step above is separated by HPLC chromatography, on a chiral phase, of the racemic compound obtained in the step above.

The expected product is the first of the enantiomers thereby separated.

Step C : ***N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained by conversion of the compound obtained in the step above into a salt using hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.46*	*5.11*	*7.34*	*12.39*
Found	*53.00*	*5.39*	*7.20*	*12.03*

EXAMPLE 141 : N-{(1β)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide hydrochloride.

The second of the enantiomers separated in Step B of Example 140 is converted into a salt using hydrochloric acid to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.03*	*5.27*	*7.84*	*6.61*
Found	*56.54*	*5.44*	*7.66*	*6.49*

EXAMPLE 142 : N-[(1*R*)-1-Phenylethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (1*R*)-N-methyl-1-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*63.25*	*7.34*	*9.35*	*16.78*

EXAMPLE 143 : N-[(1*S*)-1-Phenylethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and (1*S*)-N-methyl-1-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*63.81*	*7.29*	*9.48*	*16.72*

EXAMPLE 144 : (1α)-N-[(1*S*)-1-Phenylethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (1*S*)-N-methyl-1-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*62.68*	*7.29*	*9.25*	*16.04*

EXAMPLE 145 : (1β)-N-[(1*S*)-1-Phenylethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and (1*S*)-N-methyl-1-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*63.51*	*7.54*	*9.47*	*16.06*

EXAMPLE 146 : (1β)-N-[(1*R*)-1-Phenylethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and (1*R*)-N-methyl-1-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*63.63*	*7.67*	*9.68*	*15.51*

EXAMPLE 147 : (1α)-N-[(1*R*)-1-Phenylethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (1*R*)-N-methyl-1-phenethylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.30*	*7.16*	*9.63*	*16.25*
Found	*62.87*	*7.16*	*9.06*	*15.95*

EXAMPLE 148 : N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A :* *N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-1-(3,5-dibromophenyl)ethylamine.

Step B : ***N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide***

The compound obtained in the step above is separated by HPLC chromatography, on a chiral phase, of the racemic compound obtained in the step above.

The expected product is the first of the enantiomers thereby separated.

Step C : ***N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained by conversion of the compound obtained in the step above into a salt using hydrochloric acid.

Mass spectrometry : $[M+H]^+$=519.1

EXAMPLE 149 : N-[(1β)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The second of the enantiomers separated in Step B of Example 148 is converted into a salt using hydrochloric acid to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*46.49*	*4.92*	*7.07*	*11.93*
Found	*46.99*	*4.85*	*6.90*	*11.28*

EXAMPLE 150 : (RS)-1-{2-[(1-(3,5-Dimethylphenyl)ethoxy)methyl]indan-2-yl}-piperazine dihydrochloride.

Step A : ***tert-Butyl (RS)-4-(2-{[(3,5-dimethylbenzoyl)oxy]methyl}indan-2-yl)-1-piperazinecarboxylate***

To 4.8 g of the compound obtained in Step A of Example 3 and 2.16 g of 3,5-dimethyl-benzoic acid dissolved in 10 ml of methylene chloride there are added, at 0°C, 2.76 g of 1-

(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride and 150 mg of dimethylaminopyridine. After stirring for 20 hours at ambient temperature, the solvent is evaporated off, the residue is redissolved in ethyl acetate, and then the organic phase is washed with water, dried and evaporated. The residue obtained is purified by chromatography on silica gel (eluant: dichloromethane/ethyl acetate 92.5/7.5) to yield the expected product.

Melting point : 139°C.

Step B : ***tert-Butyl 4-[2-({[1-(3,5-dimethylphenyl)vinyl]oxy}methyl)indan-2-yl]-1-piperazinecarboxylate***

To 4.55 g of the product obtained in the step above, dissolved in 40 ml of tetrahydrofuran, there are added 19.4 ml of a 1M solution of dimethyltitanocene in toluene. The mixture is then heated at reflux under nitrogen. After stirring for 6 hours under reflux, a further 9.7 ml of the titanocene solution are added and refluxing is continued for 18 hours. After returning to ambient temperature, 300 ml of pentane are added and the mixture is filtered. The filtrate is evaporated and the residue is then chromatographed on silica gel (eluant: dichloromethane/ethyl acetate 90/10) to yield the expected product.

Melting point : 128°C.

Step C : ***tert-Butyl (RS)-4-(2-{[1-(3,5-dimethylphenyl)ethoxy]methyl}indan-2-yl)-1-piperazinecarboxylate***

To 1.6 g of the product obtained in the step above, dissolved in 40 ml of toluene and 20 ml of anhydrous ethanol, there are added, after degassing, 165 mg (5 % molar) of tris(triphenylphosphine)rhodium chloride. The mixture is then hydrogenated for 20 hours at ambient temperature and atmospheric pressure. After evaporating off the solvents and chromatographing on silica gel (eluant: dichloromethane/ethyl acetate 80/20), the expected product is obtained.

IR : >=CO 1688 cm^{-1}.

Step D : ***(RS)-1-{2-[(1-(3,5-Dimethylphenyl)ethoxy)methyl]indan-2-yl}piperazine dihydrochloride***

The expected product is obtained by reaction of the compound obtained in the step above with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*65.90*	*7.83*	*6.40*	*16.21*
Found	*66.36*	*8.34*	*6.43*	*15.98*

EXAMPLE 151 : 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethoxy)methyl]indan-2-yl}-piperazine dihydrochloride.

Step A : ***tert-Butyl (RS)-4-(2-{[1-(3,5-dichlorophenyl)ethoxy]methyl}indan-2-yl)-1-piperazinecarboxylate***

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps A to C of Example 150, replacing the 3,5-dimethylbenzoic acid in Step A by 3,5-dichlorobenzoic acid.

Step B : ***tert-Butyl 4-(2-{[(1α)-1-(3,5-dichlorophenyl)ethoxy]methyl}indan-2-yl)-1-piperazinecarboxylate***

The compound obtained in the step above is separated by HPLC chromatography, on a chiral phase, of the racemic compound obtained in the step above.

The expected product is the first of the enantiomers thereby separated.

Step C : ***1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethoxy)methyl]indan-2-yl}piperazine dihydrochloride.***

The expected product is obtained by reaction of the compound obtained in the step above with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.25*	*5.90*	*5.86*	*29.65*
Found	*55.17*	*6.29*	*5.65*	*28.95*

EXAMPLE 152 : 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethoxy)methyl]indan-2-yl}-piperazine dihydrochloride.

The second of the enantiomers separated in Step B of Example 151 is reacted with hydrochloric acid to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.25*	*5.90*	*5.86*	*29.65*
Found	*55.63*	*6.24*	*5.65*	*29.48*

EXAMPLE 153 : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethoxy)methyl]indan-1-yl}-piperazine dihydrochloride.

Step A : ***(1α)-1-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-hydroxymethylindan.***

The expected product is the first of the enantiomers obtained by separation on a chiral HPLC column of the compound obtained in Step B of Example 1.

Step B : ***tert-Butyl 4-((1α)-1-{[(1RS)-1-(3,5-difluorophenyl)ethoxy]methyl}indan-1-yl)-1-piperazinecarboxylate***

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps A to C of Example 150, starting from the compound obtained in the step above and 3,5-difluorobenzoic acid.

Step C : ***tert-Butyl 4-((1α)-1-{[(1α')-1-(3,5-difluorophenyl)ethoxy]methyl}indan-1-yl)-1-piperazinecarboxylate***

The compound obtained in the step above is separated by chromatography on silica. The expected product is the first of the diastereoisomers thereby separated.

Step D : ***1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethoxy)methyl]indan-1-yl}piperazine dihydrochloride***

The expected product is obtained by reaction of the compound obtained in the step above with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*59.33*	*6.34*	*6.29*	*15.92*
Found	*60.09*	*6.38*	*5.88*	*16.00*

EXAMPLE 154 : 1-{(1α)-1-[((1β')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethoxy)methyl]indan-1-yl}-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained by reaction of the second of the diastereoisomers separated in Step C of Example 153 with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*59.33*	*6.34*	*6.29*	*15.92*
Found	*58.86*	*6.18*	*6.05*	*15.85*

EXAMPLE 155 : 1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethoxy)methyl]indan-1-yl}-piperazine dihydrochloride.

Step A : ***(1β)-1-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-hydroxymethylindan.***

The expected product is the second of the enantiomers obtained by separation on a chiral HPLC column of the compound obtained in Step B of Example 1.

Step B : ***tert-Butyl 4-((1β)-1-{[(1RS)-1-(3,5-difluorophenyl)ethoxy]methyl}indan-1-yl)-1-piperazinecarboxylate***

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps A to C of Example 150, starting from the compound obtained in the step above and 3,5-difluorobenzoic acid.

Step C : ***tert-Butyl 4-((1β)-1-{[(1α')-1-(3,5-difluorophenyl)ethoxy]methyl}indan-1-yl)-1-piperazinecarboxylate***

The compound obtained in the step above is separated by chromatography on silica. The expected product is the first of the diastereoisomers thereby separated.

Step D : ***1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethoxy)methyl]indan-1-yl}piperazine dihydrochloride***

The expected product is obtained by reaction of the compound obtained in the step above with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*59.33*	*6.34*	*6.29*	*15.92*
Found	*58.91*	*6.38*	*6.12*	*16.07*

EXAMPLE 156 : 1-{((1β)-1-[(1β')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethoxy)methyl]indan-1-yl}-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained by reaction of the second of the diastereoisomers separated in Step C of Example 155 with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*59.33*	*6.34*	*6.29*	*15.92*
Found	*59.58*	*6.41*	*5.93*	*15.94*

EXAMPLE 157 : 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethoxy)methyl]indan-2-yl}-piperazine dihydrochloride.

Step A : tert-Butyl (RS)-4-(2-{[1-(3,5-dibromophenyl)ethoxy]methyl}indan-2-yl)-1-piperazinecarboxylate

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps A to C of Example 150, replacing the 3,5-dimethylbenzoic acid in Step A by 3,5-dibromobenzoic acid.

Step B : tert-Butyl 4-(2-{[(1α)-1-(3,5-dibromophenyl)ethoxy]methyl}indan-2-yl)-1-piperazinecarboxylate

The compound obtained in the step above is separated by HPLC chromatography, on a chiral phase, of the racemic compound obtained in the step above.
The expected product is the first of the enantiomers thereby separated.

Step C : 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethoxy)methyl]indan-2-yl}piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained by reaction of the compound obtained in the step above with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*46.59*	*4.98*	*4.94*	*12.50*
Found	*47.21*	*4.73*	*4.95*	*12.54*

EXAMPLE 158 : 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Dibromophenyl)ethoxy)methyl]indan-2-yl}-piperazine dihydrochloride.

The second of the enantiomers separated in Step B of Example 157 is reacted with hydrochloric acid to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*46.59*	*4.98*	*4.94*	*12.50*
Found	*46.73*	*4.70*	*4.95*	*12.70*

EXAMPLE 159 : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy)-methyl]indan-1-yl}piperazine dihydrochloride.

Step A : tert-Butyl 4-((1α)-1-{[(1RS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]methyl}-indan-1-yl)-1-piperazinecarboxylate

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps A to C of Example 150, starting from the compound obtained in Step A of Example 153 and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid.

Step B : tert-Butyl 4-((1α)-1-{[(1α')-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]methyl}-indan-1-yl)-1-piperazinecarboxylate

The compound obtained in the step above is separated by chromatography on silica. The expected product is the first of the diastereoisomers thereby separated.

Step C : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy)methyl]indan-1-yl}-piperazine dihydrochloride

The expected product is obtained by reaction of the compound obtained in the step above with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.85*	*5.17*	*5.14*	*13.00*
Found	*52.93*	*5.38*	*5.00*	*13.11*

EXAMPLE 160 : 1-{(1α)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy)methyl]-indan-1-yl}piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained by reaction of the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 159 with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.85*	*5.17*	*5.14*	*13.00*
Found	*53.35*	*5.16*	*5.09*	*12.63*

EXAMPLE 161 : 1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy)methyl]-indan-1-yl}piperazine dihydrochloride.

Step A : tert-Butyl 4-((1β)-1-{[(1RS)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]methyl}-indan-1-yl)-1-piperazinecarboxylate

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps A to C of Example 150, starting from the compound obtained in Step A of Example 155 and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid.

Step B : tert-Butyl 4-((1β)-1-{[(1α')-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]methyl}-indan-1-yl)-1-piperazinecarboxylate

The compound obtained in the step above is separated by chromatography on silica. The expected product is the first of the diastereoisomers thereby separated.

Step C : ***1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy)methyl]indan-1-yl}-piperazine dihydrochloride***

The expected product is obtained by reaction of the compound obtained in the step above with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.85*	*5.17*	*5.14*	*13.00*
Found	*52.96*	*5.19*	*4.91*	*12.76*

EXAMPLE 162 : 1-{(1β)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy)methyl]-indan-1-yl}piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained by reaction of the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 161 with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.85*	*5.17*	*5.14*	*13.00*
Found	*53.37*	*5.18*	*4.94*	*12.78*

EXAMPLE 163 (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxy-carbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (RS)-N-methyl-1-(3,5-difluorophenyl)ethylamine.

Step B : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxy-carbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.
Mass spectrometry ESI/FIA/HR and MS/MS : [M+H]+=400.

EXAMPLE 164 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 163.
Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.48*	*6.19*	*8.89*	*15.01*
Found	*57.89*	*5.96*	*8.43*	*15.40*

EXAMPLE 165 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and (RS)-N-methyl-1-(3,5-difluorophenyl)ethylamine.

Step B : ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxy-carbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.48*	*6.19*	*8.89*	*15.01*
Found	*58.31*	*5.95*	*8.40*	*14.17*

EXAMPLE 166 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 165.

Mass spectrometry ESI/FIA/HR and MS/MS : [M+H]+=400.

EXAMPLE 167 (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (RS)-N-methyl-1-(3,5-dichlorophenyl)ethylamine.

Step B : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxy-carbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.67*	*5.78*	*8.32*	*14.03*
Found	*55.18*	*5.79*	*8.06*	*12.57*

EXAMPLE 168 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 167.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.67*	*5.78*	*8.32*	*14.03*
Found	*53.93*	*5.78*	*7.90*	*14.03*

EXAMPLE 169 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and (RS)-N-methyl-1-(3,5-dichlorophenyl)ethylamine.

Step B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.
Mass spectrometry ESI/FIA/HR and MS/MS : [M+H]+=432.

EXAMPLE 170 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 169.
Mass spectrometry ESI/FIA/HR and MS/MS : [M+H]+=432.

EXAMPLE 171 : 1-{2-[((1RS)-1-(3,5-Difluorophenyl)ethoxy)methyl]indan-2-yl}-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 150, replacing the 3,5-dimethylbenzoic acid in Step A by 3,5-difluorobenzoic acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*59.33*	*6.34*	*6.29*	*15.92*
Found	*59.46*	*6.61*	*6.15*	*15.40*

EXAMPLE 172 : 1-{2-[((1RS)-1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy)methyl]-indan-2-yl}piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 150, replacing the 3,5-dimethylbenzoic acid in Step A by 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.85*	*5.17*	*5.14*	*13.00*
Found	*52.82*	*5.14*	*5.05*	*12.77*

EXAMPLE 173 : 1-{2-[((1α)-1-Phenylethoxy)methyl]indan-2-yl}piperazine dihydrochloride.

Step A : tert-Butyl (RS)-4-(2-{[1-phenylethoxy]methyl}indan-2-yl)-1-piperazine-carboxylate

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps A to C of Example 150, replacing the 3,5-dimethylbenzoic acid in Step A by benzoic acid.

Step B : ***tert-Butyl 4-(2-{[(1α)-1-phenylethoxy]methyl}indan-2-yl)-1-piperazine-carboxylate***

The compound obtained in the step above is separated by HPLC chromatography, on a chiral phase, of the racemic compound obtained in the step above.

The expected product is the first of the enantiomers thereby separated.

Step C : ***1-{2-[((1α)-1-Phenylethoxy)methyl]indan-2-yl}piperazine dihydrochloride.***

The expected product is obtained by reaction of the compound obtained in the step above with hydrochloric acid.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*64.54*	*7.39*	*6.84*	*17.32*
Found	*60.57*	*6.80*	*5.99*	*17.32*

EXAMPLE 174 : 1-{2-[((1β)-1-Phenylethoxy)methyl]indan-2-yl}piperazine dihydrochloride.

The second of the enantiomers separated in Step B of Example 173 is reacted with hydrochloric acid to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*64.54*	*7.39*	*6.84*	*17.32*
Found	*64.96*	*6.97*	*6.43*	*16.82*

EXAMPLE 175 : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.

Step A : ***(1α)-1-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-hydroxymethylindan.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 1, starting from the compound obtained in Step A of Example 86.

Step B : ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps C and D of Example 1, starting from the compound obtained in the step above and 3,5-difluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.47*	*6.08*	*6.49*	*16.44*
Found	*58.67*	*6.17*	*6.27*	*16.52*

EXAMPLE 176 : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.

Step A : (1β)-1-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-hydroxymethylindan.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 1, starting from the second of the enantiomers separated in Step A of Example 86.

Step B : ***1-[(1β)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps C and D of Example 1, starting from the compound obtained in the step above and 3,5-difluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.47*	*6.08*	*6.49*	*16.44*
Found	*58.37*	*6.24*	*6.17*	*16.40*

EXAMPLE 177 : (1α)-N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and N-methyl-3,5-difluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.65*	*5.94*	*9.17*	*15.47*
Found	*57.21*	*5.99*	*8.36*	*15.47*

EXAMPLE 178 : (1β)-N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and N-methyl-3,5-difluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*57.65*	*5.94*	*9.17*	*15.47*
Found	*58.14*	*6.16*	*8.84*	*14.96*

EXAMPLE 179 : (1α)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and N-methyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*53.17*	*6.03*	*8.18*	*29.05*

EXAMPLE 180 : (1β)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and N-methyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.79*	*5.54*	*8.55*	*28.87*
Found	*54.00*	*5.49*	*8.07*	*29.08*

EXAMPLE 181 : (1α)-N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and N-methyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.65*	*5.73*	*8.85*	*22.40*
Found	*55.21*	*6.19*	*8.46*	*22.33*

EXAMPLE 182 : (1β)-N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and N-methyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.65*	*5.73*	*8.85*	*22.40*
Found	*55.10*	*6.11*	*8.45*	*22.08*

EXAMPLE 183 : N-[(1α)-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide hydrochloride.

Step A : ***N-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-1-(3-chloro-5-fluorophenyl)ethylamine.

Step B : ***N-[(1α)-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide***

The compound obtained in the step above is separated by HPLC chromatography, on a chiral phase, of the racemic compound obtained in the step above.
The expected product is the first of the enantiomers thereby separated.

Step C : ***N-[(1α)-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide hydrochloride.***

The expected product is obtained by conversion of the compound obtained in the step above into a salt using hydrochloric acid.
Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.70*	*6.10*	*8.93*	*18.83*
Found	*58.82*	*6.22*	*8.81*	*18.73*

EXAMPLE 184 : N-[(1β)-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide hydrochloride.

The second of the enantiomers separated in Step B of Example 183 is converted into a salt using hydrochloric acid to yield the expected product.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*58.70*	*6.10*	*8.93*	*18.83*
Found	*59.03*	*6.23*	*8.78*	*19.38*

EXAMPLE 185 (1α)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step B of Example 86 and (RS)-N-methyl-1-(3-chloro-5-fluorophenyl)ethylamine.

Step B : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.51*	*5.98*	*8.60*	*21.76*
Found	*57.14*	*6.01*	*8.47*	*20.75*

EXAMPLE 186 : (1α)-N-[(1β')-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 185.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.51*	*5.98*	*8.60*	*21.76*
Found	*57.38*	*5.83*	*8.51*	*20.89*

EXAMPLE 187 : (1β)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

Step A : ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 4, starting from the compound obtained in Step A of Example 87 and (RS)-N-methyl-1-(3-chloro-5-fluorophenyl)ethylamine.

Step B : ***(1β)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-1-indancarboxamide.***

The expected product is obtained by chromatography on silica (eluant: dichloromethane/ethyl acetate) of the diastereoisomeric mixture obtained in Step A.

Step C : ***(1β)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the compound obtained in Step B above.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.51*	*5.98*	*8.60*	*21.76*
Found	*57.05*	*5.98*	*8.39*	*21.05*

EXAMPLE 188 : (1β)-N-[(1β')-1-(3-Chloro-5-fluorophenyl)ethyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Step B of Example 4, starting from the second of the diastereoisomers separated in Step B of Example 187.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*56.51*	*5.98*	*8.60*	*21.76*
Found	*57.15*	*6.02*	*8.38*	*21.14*

EXAMPLE 189 : N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-methyl-5,6-difluoro-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide hydrochloride.

Step A : ***4,5-Difluorophthalic acid.***

35 g (0.161 mol) of 4,5-dichlorophthalic anhydride, 32.7g of potassium fluoride and 140 ml of sulpholane are introduced into an autoclave. The reaction mixture is then heated at 180°C for 24 hours and is then, after returning to ambient temperature, poured into 500 ml of 1N sodium hydroxide solution and washed 3 times with ether. The aqueous phase is acidified to pH = 1 using hydrochloric acid and is then extracted with ether. The ether phase is washed with water, dried and evaporated to yield the expected product.

Step B : ***(4,5-Difluoro-2-hydroxymethylphenyl)methanol.***

To a solution of 0.198 mol of sodium borohydride in 150 ml of tetrahydrofuran there is added, over 20 minutes and maintaining the temperature at 20°C, a solution of 8.25 mmol of the compound obtained in the step above in 150 ml of tetrahydrofuran. After stirring for 3 hours at ambient temperature, there is added, over 30 minutes and maintaining the temperature at 20°C, a solution of 8.25 mmol of iodine in 150 ml of tetrahydrofuran. After stirring overnight at ambient temperature, the reaction mixture is cooled using an iced water bath and then 45 ml of 3N hydrochloric acid are added dropwise. After stirring for a further 30 minutes, ethyl ether is added. The insoluble matter that forms is filtered off. The ether and tetrahydrofuran are then evaporated off, ethyl ether is added and then the solution obtained is washed with a 1N solution of sodium thiosulphate, with 3N sodium hydroxide solution and then with water to yield, after drying and evaporation, the expected product.

Step C : ***1,2-Bis-bromomethyl-4,5-difluorobenzene.***

To 0.195 mol of the compound obtained in the step above in 1.25 litres of ether there is added, dropwise, over 1 hour 30 minutes, a solution of 0.916 mol of phosphorus tribromide in 300 ml of ether. The reaction mixture is then stirred overnight at ambient temperature; it is subsequently poured into 1 litre of ice-cold water and separated. The organic phase is then washed with 1N sodium hydroxide solution and then with water and finally with saturated sodium chloride solution before being dried and concentrated to yield the expected product.

Step D : ***2-(Benzhydrylidene-amino)-5,6-difluoroindan-2-carboxylic acid ethyl ester.***

To 0.374 mol of sodium hydride 95 % in 160 ml of tetrahydrofuran there is added, over 40 minutes and maintaining the temperature of the reaction mixture below 5°C, a solution of 0.17 mol of the compound obtained in the step above and 0.17 mol of (benzhydrylidene-amino)acetic acid ethyl ester in 300 ml of tetrahydrofuran. After stirring overnight at

ambient temperature, the reaction mixture is filtered and concentrated to yield the expected product.

Step E : ***Ethyl 2-amino-5,6-difluoro-2-indancarboxylate hydrochloride.***

To 0.17 mol of the compound obtained in the step above, dissolved in 500 ml of dioxane, there are added 510 ml of 1N hydrochloric acid, and then the reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature. The dioxane is then evaporated off; the residue obtained is subsequently made solid by stirring up with 1.5 litres of ether and is filtered off, washed and then dried to yield the expected product.

Step F : ***2-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-5,6-difluoro-2-indan-carboxylic acid.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps C to F of Preparation 1, starting from the compound obtained in the step above.

Step G : ***N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-methyl-5,6-difluoro-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide hydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in the step above and N-methyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*55.71*	*5.10*	*8.86*	*14.95*
Found	*55.85*	*5.43*	*9.03*	*15.61*

EXAMPLE 190 : N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalene-2-carboxamide hydrochloride

Step A : ***2,3-Bis(bromomethyl)naphthalene.***

To 0.454 mol of 2,3-dimethyl-naphthalene in 710 ml of carbon tetrachloride there are added 0.953 mol of N-bromosuccinimide and 45.4 mmol of 2,2'-azobisisobutyronitrile. The reaction mixture is then heated at 65°C for 4 hours and subsequently concentrated and purified by chromatography on silica gel, using a gradient of cyclohexane and dichloromethane (cyclohexane/dichloromethane: 70/30 to 0/100) as eluant, to yield the expected product.

Step B : ***Ethyl 2-amino-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalene-2-carboxylate hydrochloride.***

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps D to E of Example 189, starting from the compound obtained in the step above.

Step C : ***2-[4-(tert-Butoxycarbonyl)-1-piperazinyl]-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]-naphthalene-2-carboxylic acid***

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps C to F of Preparation 1, starting from the compound obtained in the step above.

Step D : ***N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalene-2-carboxamide hydrochloride***

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in the step above and N-methyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*63.94*	*5.78*	*8.60*	*7.26*
Found	*63.56*	*5.58*	*8.23*	*8.15*

EXAMPLE 191 : N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-methyl-5,6-dichloro-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide hydrochloride.

Step A : 4,5-Dichlorophthalic acid.

The expected product is obtained by ring-opening of 4,5-dichlorophthalic anhydride using acetic anhydride.

Step B : Ethyl 2-amino-5,6-dichloro-2-indancarboxylate hydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps B to E of Example 189, starting from the compound obtained in the step above.

Step C : 2-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-5,6-dichloro-2-indancarboxylic acid.

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps C to F of Preparation 1, starting from the compound obtained in the step above.

Step D : N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-methyl-5,6-dichloro-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide hydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound obtained in the step above and N-methyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*52.09*	*4.77*	*8.28*	*27.96*
Found	*52.77*	*4.65*	*8.21*	*28.83*

EXAMPLE 192 : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)-5,6-difluoroindan-1-yl]-piperazine dihydrochloride.

Step A : ***3-(3,4-Difluorophenyl)propionyl chloride***

To 0.27 mol of 3,4-difluorocinnamic acid dissolved in dichloroethane there are added 20 drops of dimethylformamide and 100 ml of thionyl chloride.
The mixture is then heated at reflux for 5 hours, and is subsequently evaporated to dryness and dried to yield the expected product.

Step B : ***5,6-Difluoro-1-indanone***

To 58 g of the acid chloride obtained in the step above, dissolved in dichloroethane, there are added, at 0°C, over 10 minutes and in 3 portions, 51.3 g of aluminium chloride. After stirring at 0°C for 40 minutes, the solution is poured into 600 ml of ice-cold 1N hydrochloric acid.
The mixture is then separated, washed twice with 1N sodium hydroxide solution and then with water and with brine, before being dried, filtered, evaporated and dried to yield the expected product.

Step C : ***(1RS)-1-Amino-5,6-difluoro-1-indancarboxylic acid***

To 0.27 mol of the compound obtained in the step above in 650 ml of ethanol and 50 ml of water there are added 113.6 g of ammonium carbonate and then 35.8 g of potassium cyanide.
The reaction mixture is then heated at 120°C under pressure for 3 hours (the pressure increases to 20 bars).
After cooling, the solvents are evaporated off and the residue is taken up in water. The insoluble material is filtered off and dried.
The hydantoin thereby obtained is heated in the autoclave for 9 hours at 120°C in 1.4 litres of water, in the presence of 0.17 mol of barium hydroxide.

After cooling, the mixture is filtered; finely divided dry ice is added to the filtrate to adjust to pH 7. The mixture is filtered, and then the filtrate is evaporated to dryness to yield the expected product.

Step D : ***(1RS)-1-[(tert-Butyloxycarbonyl)amino]-5,6-difluoro-1-indancarboxylic acid***

To 0.17 mol of the compound obtained in the step above in 1.3 litres of dioxane there are added 398 ml of 1N sodium hydroxide solution and then, at 0-5°C, 0.23 mol of di(tert-butyl) dicarbonate dissolved in 100 ml of dioxane.
After stirring for 48 hours at ambient temperature, the dioxane is evaporated off and the residue is taken up in 425 ml of 1N hydrochloric acid.
The solution is then saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate.
The organic phases are dried, filtered and evaporated to yield the expected product.

Step E : ***(1RS)-1-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-5,6-difluoro-1-indan-carboxylic acid.***

The expected compound is obtained according to the procedure of Preparation 1, starting from the compound obtained in the step above.

Step F : ***Benzyl (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-5,6-difluoro-1-indancarboxylate.***

The expected compound is obtained according to the procedure described in Step A of Example 1, starting from the compound obtained in the step above.

Step G : ***Benzyl (1α)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-5,6-difluoro-1-indancarboxylate.***

The expected product is obtained by separation on a chiral HPLC column of the compound obtained in the step above.

Step H : ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)-5,6-difluoroindan-1-yl]piperazine dihydrochloride.***

The expected compound is obtained according to the procedure described in Steps B to D of Example 1, starting from the compound obtained in the step above and 3,5-difluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.97*	*5.18*	*5.99*	*15.17*
Found	*54.21*	*5.26*	*5.56*	*14.90*

EXAMPLE 193 : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)-5,6-difluoroindan-1-yl]-piperazine dihydrochloride.

Step A : ***Benzyl (1β)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-5,6-difluoro-1-indancarboxylate.***

The expected product is the second of the enantiomers separated in Step G of Example 192.

Step B : ***1-[(1β)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)-5,6-difluoroindan-1-yl]piperazine dihydrochloride.***

The expected compound is obtained according to the procedure described in Steps B to D of Example 1, starting from the compound obtained in the step above and 3,5-difluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*53.97*	*5.18*	*5.99*	*15.17*
Found	*53.26*	*5.53*	*6.44*	*15.69*

EXAMPLE 194 : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)-5,6-dichloroindan-1-yl]-piperazine hydrochloride.

Step A : ***Benzyl (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-5,6-dichloro-1-indancarboxylate.***

The expected compound is obtained according to the procedure described in Steps A to F of Example 192, replacing the 3,4-difluorocinnamic acid in Step A by 3,4-dichloro-cinnamic acid.

Step B : ***Benzyl (1α)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]- 5,6-dichloro-1-indancarboxylate.***

The expected product is obtained by separation on a chiral HPLC column of the compound obtained in the step above.

Step C : ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)-5,6-dichloroindan-1-yl]piperazine hydrochloride.***

The expected compound is obtained according to the procedure described in Steps B to D of Example 1, starting from the compound obtained in the step above and 3,5-difluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*
Calculated	*54.39*	*5.00*	*6.04*
Found	*54.97*	*5.08*	*5.71*

EXAMPLE 195 : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)-5,6-difluoroindan-1-yl]-piperazine hydrochloride.

Step A : ***Benzyl (1β)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-piperazinyl]-5,6-dichloro-1-indancarboxylate.***

The expected product is the second of the enantiomers separated in Step B of Example 194.

Step B : ***1-[(1β)-1-(3,5-Difluorobenzyloxymethyl)-5,6-dichloroindan-1-yl]piperazine hydrochloride.***

The expected compound is obtained according to the procedure described in Steps B to D of Example 1, starting from the compound obtained in the step above and 3,5-difluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*54.39*	*5.00*	*6.04*	*22.93*
Found	*54.54*	*5.04*	*5.69*	*22.89*

EXAMPLE 196 : 1-[(1α)-1-(3-Bromo-5-fluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps B to D of Example 1, starting from the compound obtained in Step A of Example 175 and 3-bromo-5-fluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.24*	*5.32*	*5.69*	*14.40*
Found	*51.36*	*5.35*	*5.46*	*14.51*

EXAMPLE 197 : 1-[(1β)-1-(3-Bromo-5-fluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]-piperazine dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps B to D of Example 1, starting from the compound obtained in Step A of Example 176 and 3-bromo-5-fluorobenzyl bromide.

Elemental microanalysis :

	% C	*% H*	*% N*	*% Cl*
Calculated	*51.24*	*5.32*	*5.69*	*14.40*
Found	*51.65*	*5.38*	*5.64*	*14.44*

EXAMPLE 198 : N-(3-Fluorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-fluorobenzylamine.

EXAMPLE 199 : N-(3-Chlorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-chlorobenzylamine.

EXAMPLE 200 : N-(3-Bromobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-bromobenzylamine.

EXAMPLE 201 : N-Methyl-N-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-(trifluoromethyl)benzylamine.

EXAMPLE 202 : N-(3-Chloro-5-fluoro-2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-chloro-5-fluoro-2-methoxybenzylamine.

EXAMPLE 203 : N-(5-Chloro-3-fluoro-2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-5-chloro-3-fluoro-2-methoxybenzylamine.

EXAMPLE 204 : N-(3-Chloro-5-fluoro-4-methoxybenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-chloro-5-fluoro-4-methoxybenzylamine.

EXAMPLE 205 : N-(3,5-Difluoro-2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3,5-difluoro-2-methoxybenzylamine.

EXAMPLE 206 : N-(3,5-Difluoro-4-methoxybenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3,5-difluoro-4-methoxybenzylamine.

EXAMPLE 207 : N-(3,5-Dichloro-2-methoxybenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3,5-dichloro-2-methoxybenzylamine.

EXAMPLE 208 : N-(3,5-Dichloro-4-methoxybenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3,5-dichloro-4-methoxybenzylamine.

EXAMPLE 209 : N-(3-Cyanobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-cyanobenzylamine.

EXAMPLE 210 : N-(3-Cyano-5-fluorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indan-carboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-cyano-5-fluorobenzylamine.

EXAMPLE 211 : N-(3-Chloro-5-cyanobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-methyl-3-chloro-5-cyanobenzylamine.

EXAMPLE 212 : N-[(2,6-Difluoro-4-pyridyl)methyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-[(2,6-difluoro-4-pyridyl)methyl]-N-methylamine.

EXAMPLE 213 : N-[(2-Chloro-6-fluoro-4-pyridyl)methyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-[(2-chloro-6-fluoro-4-pyridyl)methyl]-N-methylamine.

EXAMPLE 214 : N-[(2,6-Dichloro-4-pyridyl)methyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-[(2,6-dichloro-4-pyridyl)methyl]-N-methylamine.

EXAMPLE 215 : N-[(4,6-Difluoro-2-pyridyl)methyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-[(4,6-difluoro-2-pyridyl)methyl]-N-methylamine.

EXAMPLE 216 : N-[(6-Chloro-4-fluoro-2-pyridyl)methyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-[(6-chloro-4-fluoro-2-pyridyl)methyl]-N-methylamine.

EXAMPLE 217 : N-[(4,6-Dichloro-2-pyridyl)methyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-[(4,6-dichloro-2-pyridyl)methyl]-N-methylamine.

EXAMPLE 218 : N-[(4-Chloro-6-fluoro-2-pyridyl)methyl]-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide dihydrochloride.

The expected product is obtained according to the procedure of Example 4, starting from the compound of Preparation 2 and N-[(4-chloro-6-fluoro-2-pyridyl)methyl]-N-methylamine.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF COMPOUNDS OF THE INVENTION

EXAMPLE 219 : Determination of the affinity for serotonin reuptake sites in the rat.

The affinity of the compounds for the serotonin (5-HTT) reuptake site is evaluated by competition experiments with [^{3}H]-citalopram on rat frontal cortex membranes. The cortices are homogenised using a Polytron in 40 volumes (weight/volume) of cold Tris-HCl (50mM, pH 7.4) incubation buffer containing 120mM NaCl and 5mM KCl and are then centrifuged for a first time. The sediment is resuspended in the same buffer, incubated for 10 minutes at 37°C and then re-centrifuged. The membranes are washed a further two times and the sediment is then resuspended in an appropriate volume of incubation buffer. The membranes are then incubated for 2 hours at 25°C with the compound under test in the

presence of 0.7nM [^{3}H]-citalopram. Non-specific binding is determined with 10µM fluoxetine. At the end of the incubation period, the samples are filtered through Unifilter GF/B type filters pretreated with PEI (0.05 %) and washed several times with the incubation buffer. The radioactivity retained on the filters is counted after addition of scintillation liquid, with the aid of a scintillation counter. The isotherms obtained are analysed by non-linear regression to determine the IC_{50} values, which are converted into K_i using the Cheng-Prusoff equation:

$$K_i = IC_{50}/(1 + L/Kd)$$

wherein L represents the concentration of radioligand and Kd is the dissociation constant of [^{3}H]-citalopram on the serotonin reuptake site (0.7nM). The results are expressed as $pK_i = -\log K_i$.

The results obtained for representative compounds of the invention are collated in the following table:

Compound	*pKi r5-HTT*
Example 1	6.61
Example 2	7.27
Example 3	7.20
Example 68	7.47
Example 69	6.82
Example 70	8.49
Example 85	7.03
Example 135	7.36

EXAMPLE 220 : bNK_1 binding.

The affinity of compounds of the invention was determined by competition experiments in the presence of [^{3}H]-Substance P (Sar-9, MetO2-11,2-propyl-3,4-3H). IM9 human

lymphoblast cells endogenously expressing NK_1 receptors are centrifuged and taken up in the incubation buffer containing 50mM TRIS, 150mM NaCl, 4mM $CaCl_2$, protease inhibitors at 1/100^e (Cocktail SIGMA P8340) and 0.2 % BSA. The volume of incubation buffer is determined so as to obtain a concentration of 5 x 10^6 cells/ml. The cell preparation is then incubated together with 1.5nM [^{3}H]-Substance P and the compound under test for 90 minutes at ambient temperature. Non-specific binding is determined in the presence of 1µM GR 205171.

At the end of the incubation period, the samples are filtered through Unifilter GF/B type filters pretreated with PEI (0.1 %) and washed several times with the filtration buffer (50mM TRIS, 150mM NaCl, 4mM $CaCl_2$). The radioactivity retained on the filters is measured by counting after addition of scintillation liquid to the filters. The counts are analysed by non-linear regression, allowing the isotherms to be plotted and the IC_{50} values to be determined. The latter are converted into inhibition constants (K_i) by means of the Cheng-Prusoff equation:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$$

wherein L is the concentration of [^{3}H]-Substance P and K_D is the dissociation constant of [^{3}H]-Substance P for human NK_1 receptors (0.53nM). The results are expressed as pK_i (-log K_i).

The results obtained for representative compounds of the invention are collated in the following table:

Compound	*pK_i NK_1*
Example 1	8.47
Example 2	7.74
Example 3	6.79
Example 5	6.40
Example 11	6.31
Example 79	6.29

EXAMPLE 221 : Pharmaceutical composition.

Formula for the preparation of 1000 tablets each containing 10 mg of active ingredient:

Compound of Example 1 ..... 10 g

Hydroxypropylcellulose ..... 2 g

Wheat starch ..... 10 g

Lactose ..... 100 g

Magnesium stearate ..... 3 g

Talc ..... 3 g

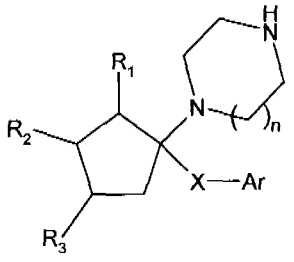
DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

REINVINDICACIONES EN INGLES.

CLAIMS

1. Compound of formula (I) :



(I),

wherein :

- R_3 represents a hydrogen atom, and R_1 and R_2 together with the carbon atoms carrying them form a benzene, naphthalene or quinoline ring structure, each of those ring structures being optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from hydrogen, halogen and linear or branched C_1-C_6alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,

  or R_1 represents a hydrogen atom, and R_2 and R_3 together with the carbon atoms carrying them form a benzene, naphthalene or quinoline ring structure, each of those ring structures being optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from hydrogen, halogen and linear or branched C_1-C_6alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,

- n represents 1 or 2,

- -X- represents a group selected from $-(CH_2)_m$-O-Ak-, $-(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- and $-(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

m represents an integer between 1 and 6 inclusive, Ak represents a linear or branched C_1-C_6alkylene chain optionally substituted by a hydroxy group, and R_4 represents a hydrogen atom or a linear or branched C_1-C_6alkyl group,

- Ar represents an aryl or heteroaryl group,

its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,

it being understood that:

optical isomers mean enantiomers and diastereoisomers,

an aryl group means phenyl, biphenylyl or naphthyl, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen, linear or branched C_1-C_6alkyl, linear or branched C_1-C_6alkoxy, hydroxy, cyano and linear or branched C_1-C_6trihaloalkyl,

a heteroaryl group means an aromatic mono- or bi-cyclic 5- to 12-membered group containing one, two or three hetero atoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, it being understood that the heteroaryl group may be optionally substituted by one or more identical or different groups selected from halogen, linear or branched C_1-C_6alkyl, linear or branched C_1-C_6alkoxy, hydroxy and linear or branched C_1-C_6trihaloalkyl.

2. Compound of formula (I) according to claim 1, wherein R_1 and R_2 together with the carbon atoms carrying them form an optionally substituted benzene ring and R_3 represents a hydrogen atom, or R_2 and R_3 together with the carbon atoms carrying them form an optionally substituted benzene ring and R_1 represents a hydrogen atom.

3. Compound of formula (I) according to either claim 1 or claim 2, wherein n represents 1.

4. Compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 3, wherein m represents 1.

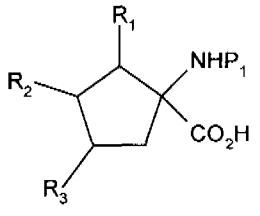
5. Compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4, wherein Ar represents an aryl group.

6. Compound of formula (I) according to claim 1, selected from:

- 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-dimethylbenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- 1-[2-(3,5-dimethylbenzyloxymethyl)indan-2-yl]piperazine, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- N-[(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-benzyl-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-(3,5-dimethylbenzyl)-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- N-(3,5-difluorobenzyl)-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- N-(3,5-dichlorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indancarboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]-N-methyl-1-(1-piperazinyl)-1-indan-carboxamide, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- (1RS)-1-[1-(3,5-difluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,

- N-(3-chloro-5-fluorobenzyl)-N-methyl-2-(1-piperazinyl)-2-indancarboxamide, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluorobenzyloxymethyl)-5,6-difluoroindan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,
- and 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenzyloxymethyl)indan-1-yl]piperazine, its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

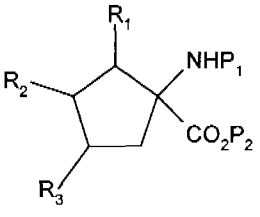
7. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1, starting from the compound of formula (II) :



(II),

wherein R_1, R_2 and R_3 are as defined for formula (I) and P_1 represents a protecting group for the amine function,

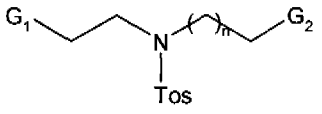
the acid function of which is protected to yield the compound of formula (III) :



(III),

wherein R_1, R_2, R_3 and P_1 are as defined hereinbefore and P_2 represents a protecting group for the acid function which is different from P_1,

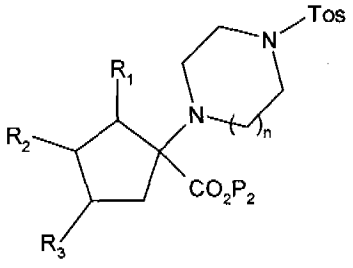
the amine function of which is deprotected before reaction with the compound of formula (IV) :



(IV),

wherein G_1 and G_2 each represent a halogen atom or a p-toluenesulphonyloxy group, Tos represents a para-toluenesulphonyl group, and n is as defined for formula (I),

to yield the compound of formula (V) :

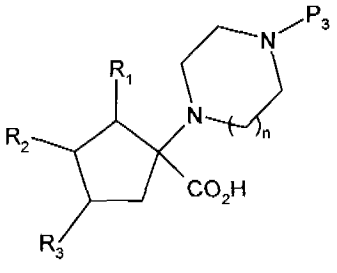


(V),

wherein R_1, R_2, R_3, P_2, n and Tos are as defined hereinbefore,

from which the para-toluenesulphonyl group is cleaved,

the acid function is deprotected and then the amine function is protected to yield the compound of formula (VI) :



(VI),

wherein R_1, R_2, R_3 and n are as defined hereinbefore and P_3 represents a protecting group for the amine function,

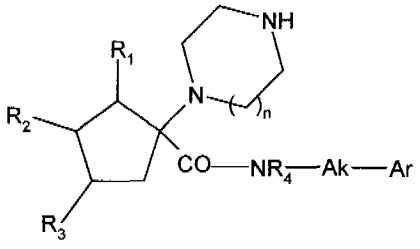
- which compound of formula (VI) is reacted, when it is desired to obtain compounds of formula (I) wherein X represents $-(CO)-NR_4-Ak-$ or $-CH_2-NR_4-Ak$, with a compound of formula (VII) :

HNR_4-Ak-Ar (VII),

wherein R_4, Ak and Ar are as defined for formula (I),

in the presence of one or more coupling agents,

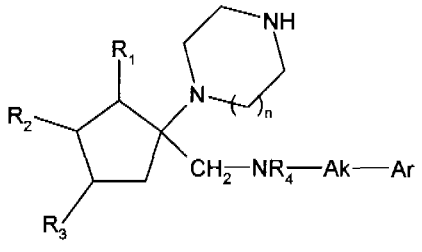
to yield, after deprotection of the ring amine function, compounds of formula (Ia), a particular case of the compounds of formula (I) wherein X represents a group -(CO)-NR_4-Ak :



(Ia),

wherein R_1, R_2, R_3, n, R_4 and Ak are as defined hereinbefore and Ar is as defined for formula (I),

which is reacted, when it is desired to obtain compounds of formula (Ib), a particular case of the compounds of formula (I) wherein X represents a group $-CH_2$-NR_4-Ak, with a reducing agent to yield compounds of formula (Ib) :

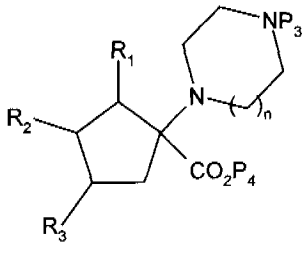


(Ib),

wherein R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak and Ar are as defined hereinbefore,

- or which compound of formula (VI) is esterified, when it is desired to obtain compounds of formula (I) wherein X represents a group $-CH_2-OAk-$ or $-CH_2-NR_4-(CO)-$,

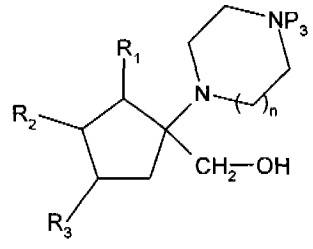
to yield the compound of formula (VIII) :



(VIII),

wherein R_1, R_2, R_3, n and P_3 are as defined hereinbefore and P_4 represents a benzyl or linear or branched C_1-C_6alkyl group,

which is placed in the presence of a reducing agent to yield the alcohol of formula (IX) :



(IX),

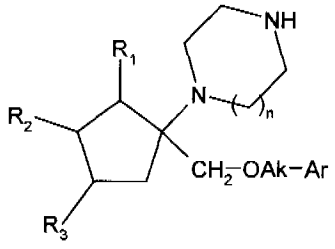
wherein R_1, R_2, R_3, n and P_3 are as defined hereinbefore,

which alcohol of formula (IX) is reacted, when it is desired to obtain compounds of formula (Ic), a particular case of the compounds of formula (I) wherein X represents the group $-CH_2-O-Ak-$, with a compound of formula (X) :

Hal-Ak-Ar (X),

wherein Ak and Ar are as defined for formula (I) and Hal represents a halogen atom,

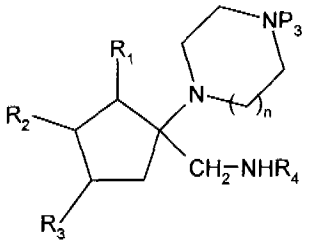
to yield, after deprotection of the ring amine function, compounds of formula (Ic) :



(Ic),

wherein R_1, R_2, R_3, n, Ak and Ar are as defined hereinbefore,

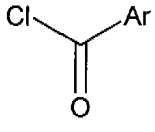
or which alcohol of formula (IX) is converted by conventional reactions of organic chemistry into an amine of formula (XI) :



(XI),

wherein R_1, R_2, R_3, n, R_4 and P_3 are as defined hereinbefore,

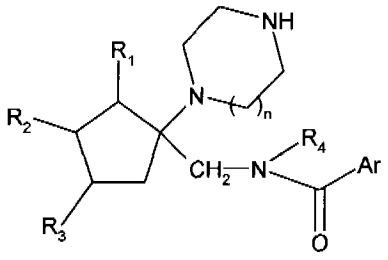
which is reacted with a compound of formula (XII) :



(XII),

wherein Ar is as defined for formula (I),

to yield, after deprotection of the ring amine function, compounds of formula (Id), a particular case of the compounds of formula (I) wherein X represents a group $-CH_2-NR_4-(CO)-$:



(Id),

wherein R_1, R_2, R_3, n, R_4 and Ar are as defined hereinbefore,

which compounds of formulae (Ia), (Ib), (Ic) and (Id) are purified according to a conventional purification technique, are separated, when desired, into their optical isomers and are converted, when desired, into their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

8. Pharmaceutical composition comprising, as active ingredient, a compound according to any one of claims 1 to 6, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic carriers.

9. Use of compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 6 in the manufacture of medicaments for use in the treatment of depressive states, anxiety states, impulsive disorders, aggressive behaviours, drug abuse, obesity and appetite disorders, pain and inflammation, dementias, psychotic states, disturbances of chronobiological rhythms, nausea or gastrointestinal disorders.

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

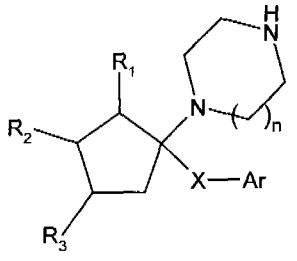
"LES LABORATOIRES SERVIER"

RESUMEN EN INGLES.

ABSTRACT

INDANYL-PIPERAZINE COMPOUNDS, A PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

Compound of formula (I) :



(I),

wherein :

- R_3 represents a hydrogen atom, and R_1 and R_2 together with the carbon atoms carrying them form a benzene, naphthalene or quinoline ring structure, each of those ring structures being optionally substituted,
  or R_1 represents a hydrogen atom, and R_2 and R_3 together with the carbon atoms carrying them form a benzene, naphthalene or quinoline ring structure, each of those ring structures being optionally substituted,
- n represents 1 or 2,
- -X- represents a group selected from $-(CH_2)_m-O-Ak-$, $-(CH_2)_m-NR_4-Ak-$, $-(CO)-NR_4-Ak-$ and $-(CH_2)_m-NR_4-(CO)-$,
  m represents an integer between 1 and 6 inclusive, Ak represents an optionally substituted alkylene chain, and R_4 represents a hydrogen atom or an alkyl group,
- Ar represents an aryl or heteroaryl group,

its optical isomers, and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

Medicaments.

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

DESCRIPCIÓN EN ESPAÑOL.

162

DERIVADOS DE INDANIL-PIPERAZINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
F-92415 COURBEVOIE CEDEX

INVENTORES : **G. DE NANTEUIL**
B. PORTEVIN
P. GLOANEC
M. MILLAN
J-C. ORTUNO
C. MANNOURY LA COUR
A. GOBERT

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

La presente invención se refiere a los derivados de indanil-piperazinas, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a su utilización como inhibidores de la recaptación de la serotonina y como antagonistas NK_1.

Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de la recaptación de la serotonina.

A este respecto, son útiles en el tratamiento de los estados depresivos (Goodnick and Goldstein, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Cheer and Goa, *Drugs* 2001, 61:81-110; MacQueen *et al.*, *CNS Drug Rev* 2001, 7:1-24; Wagstaff *et al.*, *Drugs* 2002, 62:655-703), de los estados de ansiedad tales como la ansiedad generalizada, los ataques de pánico y las fobias (Feighner, *J Clin Psychiatry* 1999, 60 (Suppl 22):18-22; Bakker *et al.*, *Int clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2):S25-S30; Davidson, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (suppl 1):S13-S17; Schneier, *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (Suppl 1):43-48), del impacto nefasto del estrés tanto psicológico (Marona-Lewicka and Nichols, *Stress* 1997, 2:91-100; Mar *et al.*, *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 73:703-712; Will *et al.*, *Mol Psychiatry* 2003, 8:925-932; Ballenger, *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1696-1707), como neurotóxico (Malberg and Duman, *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:1562-1571; Santarelli *et al.*, *Science* 2003, 301:805-809; Czeh *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79; Malberg and Schechter, *Curr Pharm Des* 2005, 11:145-155), de los estados impulsivos tales como los "TOC", o trastornos de comportamiento obsesivo-compulsivo (Njung'e and Handley, *Br J Pharmacol* 1991, 104:105-112; Ichimaru *et al.*, *Jpn J Pharmacol* 1995, 68:65-70; Pigott and Seay, *J Clin Psychiatry* 1999, 60:101-106; Vythilingum *et al.*, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2)S7-S13), de los estados agresivos (Knutson *et al.*, *Am J Psychiatry* 1998, 155:373-379; Lanctot *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; New *et al.*, *Psychopharmacology* 2004, 176:451-458), de la obesidad y de los trastornos del apetito tales como la bulimia (Proietto *et al.*, *Expert Opin Investig Drugs* 2000, 9:1317-1326; Ljung *et al.*, *J Intern Med* 2001, 250:219-224; Appolinario *et al.*, *CNS Drugs* 2004, 18:629-651; Appolinario and McElroy, *Curr Drug Targets* 2004, 5:301-307), de los estados dolorosos (Aragona *et al.*, *Eur J Pain* 2005, 9:33-38; Millan *et al.*, *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684; Duman *et al.*, *J Pharmacol Sci* 2004, 94:161-165;

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Otsuka *et al.*, *J Anesth* 2004, 15:154-158); y en relación con estos elementos, de los trastornos de comportamiento y de la degeneración neuronal ligados a la demencia y de otras enfermedades del envejecimiento (Lyketos *et al.*, *Am J Psychiatry* 2000, 157:1686-1689; Lanctot *et al.*, *J Neuropsyhiatry Clin Neurosci* 2001, 13:5-21; Lanctot *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; Pollock *et al.*, *Am J Psychiatry* 2002, 159:460-465).

Además, los compuestos de la presente invención son igualmente activos como antagonistas de la neuroquinina NK_1.

A este respecto, son igualmente útiles en el tratamiento de los estados depresivos (Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Rupniak *et al.*, *Neuropharmacology* 2003, 44: 516-523; Kramer *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29: 385-392; Dableh *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2005, 507:99-105), de los estados de ansiedad tales como la ansiedad generalizada, los ataques de pánico y las fobias (Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Santarelli *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:1912-1927; Varty *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:371-379; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177), del impacto nefasto del estrés tanto psicológico (Ballard *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177; Spooren *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2002, 435:161-170; Steinberg *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188), como neurotáxico (Van der Hart *et al.*, *Mol Psychiatry* 2002, 7:933-941; Morcuende *et al.*, *Eur J Neurosci* 2003, 18:1828-1836; Guest *et al.*, *Brain Res* 2004, 1002:1-10; Czeh *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79), de los estados impulsivos tales como los trastornos del comportamiento obsesivo-compulsivo (Culman *et al.*, *Br J Pharmacol* 1995, 114:1310-1316; Tschöpe *et al.*, *Br J Pharmacol* 1992, 107:750-755; Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Millan *et al.*, *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684), de los estados agresivos (Siegel and Schubert, *Rev Neurosci* 1995, 6:47-61; De Felipe *et al.*, *Nature* 1998, 392:394-397; Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508), y también del abuso de drogas (Murtra *et al.*, *Nature* 2000, 405:180-183; Ripley *et al.*, *Neuropharmacology* 2002, 43:1258-1268; Gadd *et al.*, *J Neurosci* 2003, 23:8271-8280), de los estados psicóticos (Zachrisson *et al.*, *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, 10:355-363) y de la inducción de los efectos motores extrapiramidales por los antipsicóticos (Anderson *et*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

al., *J Pharmacol Exp Ther* 1995, 274:928-936, Steinberg *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188), de las disfunciones sexuales (Priest *et al.*, *Brain Res Mol Brain Res* 1995, 28:61-71; Daniels *et al.*, *Neurosci Lett* 2003, 338:111-114; Kramer *et al.*, *Science* 1998, 281:1640-1644; Kramer *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392), de las perturbaciones de los ritmos cronobiológicos tales como los ritmos circadianos (Shibata *et al. Brain Res* 1992, 597:257-263; Challet *et al.*, *Brain Res* 1998, 800:32-39; Challet *et al. Neuropharmacology* 2001, 40:408-415; Gannon *et al.*, *Neuropharmacology*, en imprenta), del dolor (Seguin *et al.*, *Pain* 1995, 61:325-343; De Felipe *et al.*, *Nature* 1998, 392:394-397; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312) y/o la inflamación (Seabrook *et al.*, *Eur J Pharmacol* 1996, 317:129-135; Holzer, *Digestion* 1998, 59:269-283; Joos and Pauwels, *Curr Opin Pharmacol* 2001, 1:235-241; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312), de las náuseas y de otros trastornos gastro-intestinales (McAllister and Pratt *Eur J Pharmacol* 1998, 353:141-148; Gardner *et al.*, *Regulatory Peptides* 1996, 65:45-53; Patel and Lindley, *Expert Opin. Pharmacother* 2003, 4:2279-2296; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312); y en relación con estos elementos, de los trastornos de comportamiento y de la degeneración neuronal ligados a la demencia y de otras enfermedades del envejecimiento (Raffa, *Neurosci Biobehav Rev* 1998, 22:789-813).

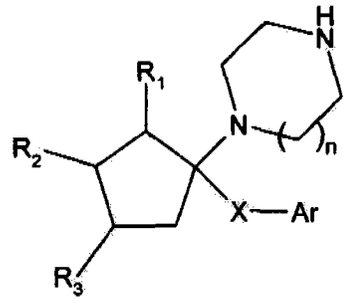
Los compuestos que son activos a la vez sobre los receptores NK_1 y sobre los sitios de la recaptación de la serotonina (5-HT) poseerían mecanismos complementarios y sinérgicos para controlar los estados impulsivos, agresivos, dolorosos y sobre todo depresivos. Además, se ha demostrado que un bloqueo de los receptores NK_1 potencia la influencia de los inhibidores de la recaptación de la 5-HT sobre la transmisión serotoninérgica: por ello, tales compuestos deberían inducir efectos antidepresivos más rápidos y más fuertes (Guiard *et al.*, *J Neurochem* 2004, 89:54-63; Froger y al, *J Neurosci* 2001, 21: 8188-8197). Por otra parte, los efectos ansiolíticos rápidos de los antagonistas NK_1 serían complementarios de los efectos ansiolíticos de los inhibidores de la recaptación de la 5-HT que se expresan después de un tratamiento a largo plazo. En cuanto a los efectos ansiógenos provocados por la 5-HT al principio del tratamiento (Bagdy *et al.*, *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, 4:399-408), deberían ser evitados por las propiedades antagonistas NK_1 (Ballard *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak *et al.*, *Neuropharmacology* 2003, 44: 516-523). En lo que se refiere a los otros efectos

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No 2789 de Nov. 14 de 1986

indeseables ligados al bloqueo de la recaptación de la 5-HT, como los efectos eméticos (Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Edwards and Anderson, *Drugs* 1999, 57: 507-533; Waugh and Goa, *CNS Drugs* 2003, 17:343-362) y la inducción de disfunciones sexuales (Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Montgomery *et al.*, *J Affect disord* 2002, 69: 119-140; Hirschfeld, *J Clin Psychiatry* 2003, 64 (Suppl 18):20-24), los antagonistas NK_1 podrían igualmente enfrentarse a ellos.

Por consiguiente, los compuestos que son a la vez antagonistas NK_1 e inhibidores de la recaptación de la serotonina deberían presentar ventajas terapéuticas en relación con los compuestos que no interactúan más que con uno u otro de estos dos objetivos.

Más específicamente, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) :



(I),

en la que:

- R_3 representa un átomo de hidrógeno, y R_1 y R_2 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, preferiblemente un ciclo de benceno, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

o bien R_1 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, preferiblemente un ciclo de benceno, estando cada uno de estos ciclos

eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

- n representa 1 o 2,

- -X- representa un grupo elegido entre $-(CH_2)_m$-O-Ak-, $-(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- y $-(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

  m representa un número entero comprendido entre 1 y 6 ambos inclusive, Ak representa una cadena de alquileno C_1-C_6 lineal o ramificada eventualmente sustituida con un grupo hidroxi, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo,

sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Por isómeros ópticos, se entienden los enantiómeros y diastereoisómeros.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, canfórico.

Por grupo arilo, se entiende fenilo, bifenililo o naftilo, estando cada uno de estos grupos eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxi, ciano y trihalógeno-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

Por grupo heteroarilo, se entiende un grupo aromático mono- o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno y

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

azufre, bien entendido que el heteroarilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxi, y trihalógeno-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

Entre los grupos heteroarilo, se pueden citar, a título no limitativo, los grupos tienilo y piridilo.

n representa preferiblemente 1.

m representa preferiblemente 1.

Ar representa preferiblemente un grupo arilo.

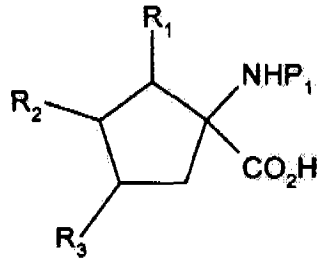
Los compuestos preferidos según la invención son:

- 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[2-(3,5-dimetil-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-bencil-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-difluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

- N-(3,5-diclorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-1-[1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3-cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- y 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

La invención se extiende igualmente al procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) a partir del compuesto de la fórmula (II) :

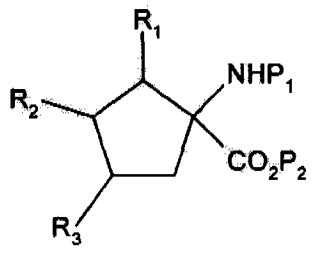


(II),

en la que R_1, R_2 y R_3 son tal como se han definido en la fórmula (I), y P_1 representa un grupo protector de la función amina,

en el que se protege la función ácido, para dar lugar al compuesto de la fórmula (III) :

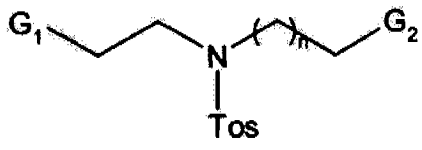
JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986



(III),

en la que R_1, R_2, R_3 y P_1 son tal como se han definido precedentemente, y P_2 representa un grupo protector de la función ácido que es diferente de P_1,

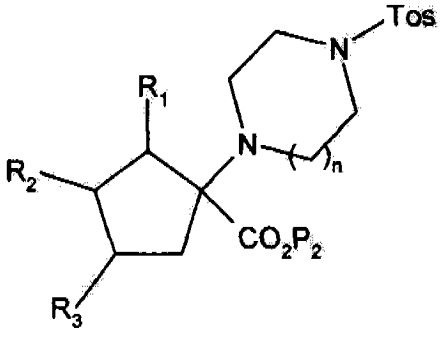
en el que se desprotege la función amina antes de hacerle reaccionar con el compuesto de la fórmula (IV) :



(IV),

en la que G_1 y G_2 representan cada uno un átomo de halógeno o un grupo *p*-toluenosulfoniloxi, Tos representa el grupo *para*-toluenosulfonilo, y n es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de la fórmula (V) :



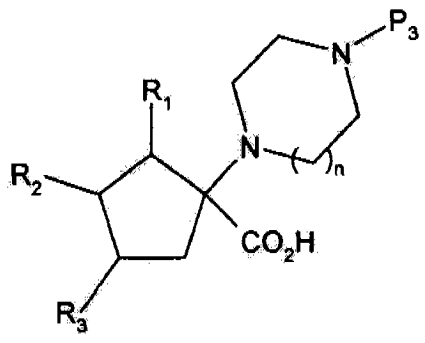
(V),

en la que R_1, R_2, R_3, P_2, n y Tos son tal como se han definido precedentemente,

en el que se escinde el grupo *para*-toluenosulfonilo,

se desprotege la función ácido, y después se protege la función amina, para dar lugar al compuesto de la fórmula (VI) :

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986



(VI),

en la que R_1, R_2, R_3 y n son tal como se han definido precedentemente, y P_3 representa un grupo protector de la función amina,

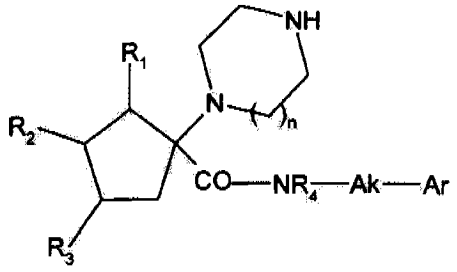
- dicho compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (I) para los cuales X representa $-(CO)-NR_4-Ak-$ o $-CH_2-NR_4-Ak$, con un compuesto de la fórmula (VII) :

$$HNR_4\text{-}Ak\text{-}Ar \qquad (VII),$$

en la que R_4, Ak y Ar son tal como se han definido en la fórmula (I),

en presencia de uno o varios agentes de acoplamiento,

para dar lugar, después de la desprotección de la amina cíclica, a los compuestos de la fórmula (Ia), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-(CO)-NR_4-Ak$:

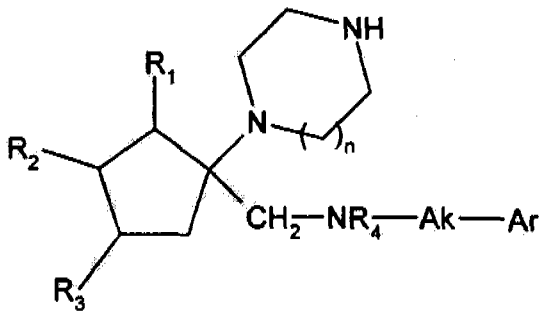


(Ia),

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4 y Ak son tal como se han definido precedentemente, y Ar es tal como se ha definido en la fórmula (I),

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

y se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (Ib), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-NR_4-Ak$, con un agente reductor, para dar lugar a los compuestos de la fórmula (Ib) :

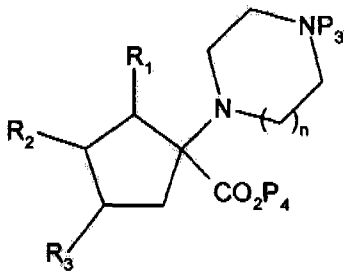


(Ib),

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak y Ar son tal como se han definido precedentemente,

- o bien dicho compuesto de la fórmula (VI) se esterifica, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-OAk-$ o $-CH_2-NR_4-(CO)-$,

para dar lugar al compuesto de la fórmula (VIII) :

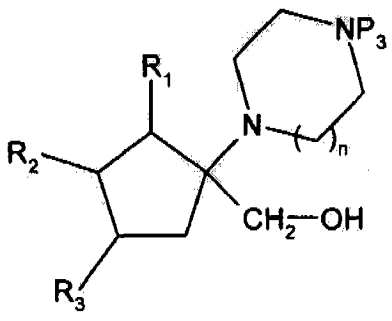


(VIII),

en la que R_1, R_2, R_3, n y P_3 son tal como se han definido precedentemente, y P_4 representa un grupo bencilo o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

que se pone en presencia de un agente reductor, para dar lugar al alcohol de la fórmula (IX) :

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986



(IX),

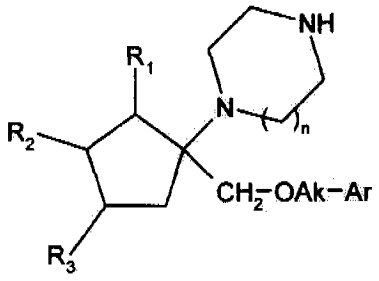
en la que R_1, R_2, R_3, n y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

dicho alcohol de la fórmula (IX) se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (Ic), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa el grupo $-CH_2-O-Ak-$, con un compuesto de la fórmula (X) :

Hal-Ak-Ar (X),

en la que Ak y Ar son tal como se han definido en la fórmula (I), y Hal representa un átomo de halógeno,

para dar lugar después de desprotección de la amina cíclica a los compuestos de la fórmula (Ic) :

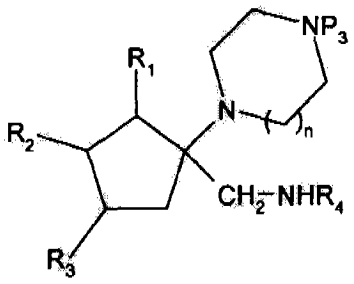


(Ic),

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ak y Ar son tal como se han definido precedentemente,

o dicho alcohol de la fórmula (IX) se transforma por las reacciones clásicas de la química orgánica, en la amina de la fórmula (XI) :

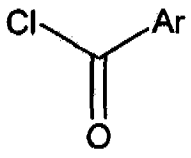
JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986



(XI),

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4, y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

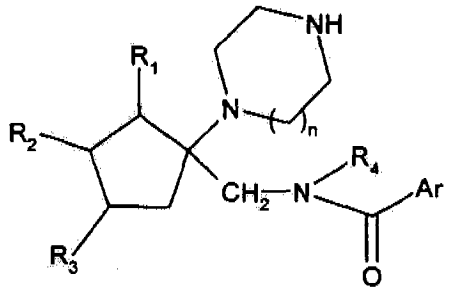
que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XII) :



(XII),

en la que Ar es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar, después de desprotección de la amina cíclica, a los compuestos de la fórmula (Id), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-NR_4-(CO)-$:



(Id),

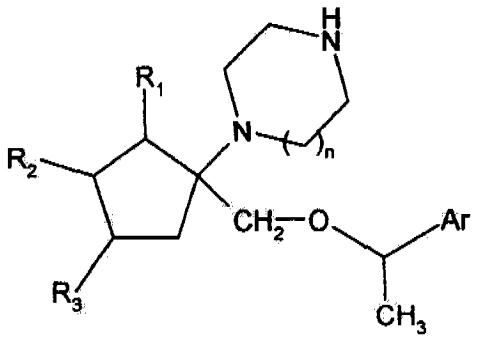
en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4 y Ar son tal como se han definido precedentemente,

dichos compuestos de la fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) se purifican según una técnica clásica de purificación, donde se separan, cuando se desea, los isómeros ópticos, y se transforman, cuando se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula (Ie), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

los que X representa el grupo de la fórmula $-CH_2O-CH(CH_3)-$:



(Ie),

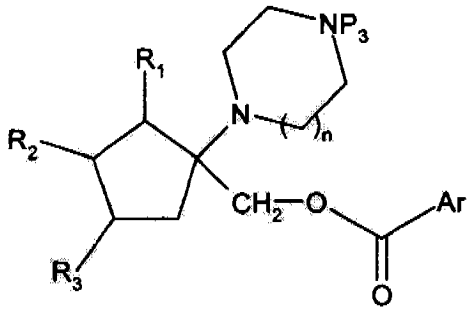
en la que R_1, R_2, R_3, n y Ar son tal como se han definido precedentemente,

se pueden obtener igualmente por condensación del compuesto de la fórmula (IX) con el compuesto de la fórmula (XIII) :

$$Ar\text{-}CO_2H \qquad (XIII)$$

en la que Ar es tal como se ha definido precedentemente,

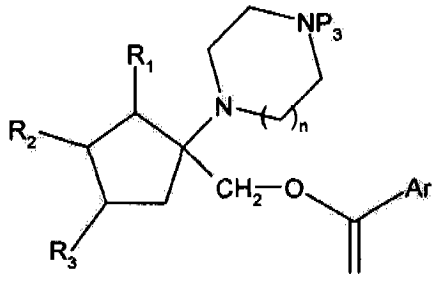
para dar lugar al compuesto de la fórmula (XIV) :



(XIV),

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ar y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

que se hace reaccionar con bis(ciclopentadienil)dimetiltitanio, para dar lugar al compuesto de la fórmula (XV) :

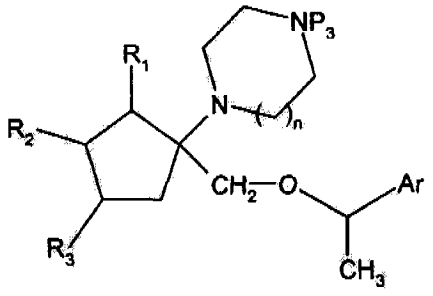


(XV),

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ar y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

que se hidrogena, para dar lugar al compuesto de la fórmula (XVI) :

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2788 de Nov. 14 de 1986



(XVI),

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ar y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

en el que se desprotege la amina, para dar lugar al compuesto de la fórmula (Ie),
en el que se separan, cuando se desea, los isómeros ópticos, y que se transforma, cuando se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la recaptación de la serotonina y antagonistas NK_1. Son útiles, como medicamentos, para el tratamiento de los estados depresivos, estados de ansiedad, trastornos impulsivos, comportamientos agresivos, abuso de drogas, obesidad y trastornos del apetito, dolor e inflamación, demencias, estados psicóticos, perturbaciones de los ritmos cronobiológicos, náuseas y trastornos gastro-intestinales.

La presente invención tiene por objeto igualmente las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto de la fórmula (I), o su sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se citarán, más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), percutánea o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular o respiratoria y especialmente los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, cápsulas duras, cápsulas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables o bebibles, aerosoles, gotas oculares o nasales.

La posología útil varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza y gravedad de la afección, y la toma de tratamientos eventuales asociados y se escalona de 0,5 mg a 500 mg en una o varias tomas al día.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Los productos de partida utilizados son productos conocidos o preparados según modos operatorios conocidos. Las diferentes preparaciones llevan a intermedios de síntesis útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos han sido determinadas según las técnicas espectrofotométricas usuales (infrarrojos, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas).

Por compuesto de configuración (1α), se entiende un compuesto elegido entre los compuestos de configuraciones absolutas (1R) y (1S), bien entendido que cuando el compuesto (1α) representa el compuesto de configuración (1R), entonces el compuesto (1β) representa el otro enantiómero.

Por compuesto de configuración (1α'), se entiende un compuesto elegido entre los compuestos de configuraciones absolutas (1R) y (1S), bien entendido que cuando el compuesto (1α') representa el compuesto de configuración (1R), entonces el compuesto (1β') representa el otro enantiómero.

Por compuesto de configuración (1RS), se entiende la mezcla racémica de los 2 enantiómeros de configuraciones absolutas (1R) y (1S).

PREPARACIÓN 1: Ácido (1RS)-1-[4-(*terc*-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.

Etapa A: (1RS)-1-[(Terc-butiloxicarbonil)-amino]-1-indanocarboxilato de bencilo.

A 0,140 moles de ácido 1-[(*terc*-butiloxicarbonil)-amino]-1-indanocarboxílico se añaden 750 ml de dimetilformamida, y después 0,147 moles de carbonato de cesio. Se agita a continuación durante 2h 30 min a temperatura ambiente, después se vierten gota a gota en 1/2 h 0,145 moles de bromuro de bencilo en solución en 150 ml de dimetilformamida y se agita durante 20 h a temperatura ambiente.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 789 de Nov. 14 de 1986

Se filtran las sales minerales y se evapora el disolvente. Se redisuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca y después se evapora, para dar lugar al producto esperado.

IR ν: 3284 nm^{-1} –NH

1735-1672 cm^{-1} >C=0

<u>Etapa B</u>: (1RS)-1-Amino-1-indanocarboxilato de bencilo, hidrocloruro.

Se añaden 0,471 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente a 2 l de acetato de etilo. Se hace pasar con agitación durante 1 h 15 min una corriente de ácido clorhídrico gas y después se continúa la agitación durante 20 h a temperatura ambiente. Por evaporación del acetato de etilo, se obtiene el producto esperado.

IR ν: 1741 cm^{-1} >C=0

<u>Etapa C</u>: (1RS)-1-[4-(Paratoluenosulfonil)1-piperazinil]-1- indanocarboxilato de bencilo.

A 0,235 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente se añaden 750 ml de dimetilformamida, 750 ml de diisopropiletilamina y 0,235 moles de *N,N*-bis-(2-cloroetil)-paratolueno-sulfonamida. Se mantiene 48 h a reflujo y después se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca y se evapora. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de silice empleando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno – acetato de etilo 98-2, para dar lugar al producto esperado.

IR	ν	C=O	1728 cm^{-1}
		SO_2 asimétrico	1348 cm^{-1}
		SO_2 simétrico	1164 cm^{-1}

<u>Etapa D</u>: Ácido (1RS)-1-[4-(paratoluenosulfonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.

A 0,181 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente se añaden 620 ml de dioxano, y después 620 ml de sosa 1 N y 360 ml de agua. Se mantiene 20 h a reflujo y

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

después se evapora el dioxano. Se neutraliza por adición de 620 ml de ácido clorhídrico 1 N y después se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca y se evapora. El residuo se cristaliza en éter etílico y después se filtra, para dar lugar al producto esperado.

IR ν OH 1800-3000 cm^{-1}

C=O 1706 cm^{-1}

C=O 1596 cm^{-1}

SO_2 1348-1165 cm^{-1}

CH... 772-732 cm^{-1}

<u>Etapa E:</u> Ácido (1RS)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxílico, dihidrobromuro.

A 100 ml de una solución al 30 % de ácido bromhídrico en ácido acético se añaden 40 ml de ácido acético, 12,5 mmoles de naftaleno y 12,5 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente. Se mantiene durante 1 h a reflujo y después se concentra. Se recoge el residuo con agua, se lava la fase acuosa con acetato de etilo y después se evapora. El residuo sólido se lava con acetonitrilo y después se seca, para dar lugar al producto esperado.

IR ν C=O 1740 cm^{-1}

<u>Etapa F:</u> Ácido (1RS)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.

A 9,26 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente se añaden 40 ml de dioxano y 37 ml de sosa 1 N. A la solución obtenida, se añade gota a gota a temperatura ambiente una solución de 10,2 mmoles de dicarbonato de di-(*terc*-butilo) en 100 ml de dioxano. Se agita durante 5 h, y después se evapora el dioxano. Se lleva a pH= 4-5 mediante ácido clorhídrico 1 N, se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora, para dar lugar al producto esperado.

IR ν OH 2200-2300 cm^{-1}

C=O 1624-1731 cm^{-1}

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

PREPARACIÓN 2: **Ácido 2-[4-(*terc*-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-2-indanocarboxílico.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la preparación 1, reemplazando, en la etapa A, el ácido 1-[(*terc*-butiloxicarbonil)-amino]-1-indanocarboxílico por el ácido 2-[(*terc*-butiloxicarbonil)-amino]-2-indanocarboxílico, y el bromuro de bencilo por el 1-bromoetano.

EJEMPLO 1: **1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

Etapa A: ***(1RS)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxilato de bencilo.***

A 63,5 mmoles del compuesto de la preparación 1 se añaden 550 ml de dimetilformamida y 66 mmoles de carbonato de cesio; se agita durante 2 h a temperatura ambiente y después se añade gota a gota en ½ h una solución de 65,7 mmoles de bromuro de bencilo en 50 ml de dimetilformamida. Se continúa la agitación durante 20 h a temperatura ambiente y después se evapora el disolvente. Se recoge el residuo con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora, para dar lugar al producto esperado bajo la forma de un aceite incoloro.

Etapa B: ***(1RS)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.***

A 250 ml de tetrahidrofurano y 63,2 mmoles de hidruro de litio y aluminio, se añade en 1 h 15 min, manteniendo la temperatura del medio de reacción por debajo de 20 °C, una solución de 57,5 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 550 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición, se continúa la agitación 1/2 h a 20 °C, y después se hidroliza por 50 ml de isopropanol, seguidos de 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se filtra y se evapora el filtrado, y el residuo, redisuelto en acetato de etilo, se lava con agua. La fase orgánica secada y evaporada da lugar al producto esperado.

IR ν OH 3440 cm^{-1}

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

C=O 1691 cm^{-1}

Etapa C: ***4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina.***

A 30 ml de dimetilformamida y 5,4 mmoles de hidruro de sodio al 95 % se añade en 10 minutos una solución de 3,6 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de dimetilformamida. Se mantienen 1/2 h a 50-60 °C y después se deja volver a temperatura ambiente. Se añaden 0,36 mmoles de yoduro de tetrabutilamonio y después, en 10 min, una solución de 5,4 mmoles de bromuro de 3,5-dibromobencilo en 30 ml de dimetilformamida. Se continúa la agitación durante 20 h a temperatura ambiente.

Se evapora el disolvente, y después se redisuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava con agua y con una solución de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca y se evapora. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de silice (eluyente CH_2Cl_2-AcOEt 90-10), para dar lugar al producto esperado.

IR ν C=O 1688 cm^{-1}

Etapa D: ***1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.***

A 2,75 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en solución en 30 ml de acetato de etilo, se añaden 15 ml de una solución 1 N de ácido clorhídrico en dioxano. Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente, el precipitado obtenido se filtra y se lava con acetato de etilo, y después se redisuelve en agua. Después de evaporación y secado, se obtiene el producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,60*	*4,74*	*5,06*	*12,82*
Encontrado	*45,95*	*4,80*	*5,12*	*13,16*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 2: **1-[(1RS)-1-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, reemplazando en la etapa C el bromuro de 3,5-dibromobencilo por el bromuro de 3,5-dimetilbencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,24*	*7,62*	*6,62*	*16,75*
Encontrado	*65,71*	*7,49*	*6,53*	*16,46*

EJEMPLO 3: **1-[2-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

Etapa A: ***2-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-2-hidroximetil-indano.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A y B del Ejemplo 1, reemplazando en la etapa A el compuesto de la preparación 1 por el compuesto de la preparación 2.

Etapa B: ***1-[2-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C y D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A precedente y de bromuro de 3,5-dimetilbencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,24*	*7,62*	*6,62*	*16,75*
Encontrado	*65,92*	*7,52*	*6,64*	*16,91*

EJEMPLO 4: **(1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa A: ***(1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

A 2 mmoles del compuesto de la preparación 1, se añaden 50 ml de dimetilformamida, 2 mmoles de 3,5-dibromobencilamina, 2 mmoles de 1-hidroxibenzotriazol y 2 mmoles de diciclohexilcarbodiimida. Se agita 20 h a temperatura ambiente y después se evapora. Se recoge a continuación el residuo con acetato de etilo. Se elimina por filtración la diciclohexilurea formada, y después se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguida por una solución saturada de cloruro de sodio. Después de secado, evaporación y purificación por cromatografía sobre gel de silice (eluyente CH_2Cl_2-AcOEt 95-5), se obtiene el producto esperado.

IR ν NH 3347 cm^{-1}

C=O 1668 cm^{-1}

Etapa B: ***(1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

A 1,6 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en solución en 30 ml de acetato de etilo, se añaden 15 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, y después se agita el medio de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra, y después se redisuelve en 5 ml de agua.

Después de evaporación del agua y secado, se obtiene el producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*44,55*	*4,45*	*7,42*	*12,52*
Encontrado	*44,92*	*4,61*	*7,44*	*11,54*

EJEMPLO 5: N-[3,5-Bis(trifluorometil)-bencil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4 a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,44*	*4,63*	*7,72*	*11,88*
Encontrado	*51,42*	*4,73*	*7,71*	*10,82*

EJEMPLO 6: [3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-N-{[2-(1-piperazinil-indan-2-il]-metil}-metanamina, trihidrocloruro.

A 3 mmoles del compuesto del Ejemplo 5 en solución en 80 ml de tetrahidrofurano, se añaden bajo nitrógeno y en 20 min, 30 mmoles de una solución 2 N de dimetilsulfuro de borano en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se lleva enseguida a reflujo durante 18 h, y después se vuelve a temperatura ambiente. Se añaden entonces gota a gota 50 ml de ácido clorhídrico 4 N, y después se lleva de nuevo a reflujo durante 20 h, antes de evaporar los disolventes, alcalinizar con sosa y extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca y después se evapora. Después de purificación por cromatografía, salificación por ácido clorhídrico y evaporación, se obtiene después de secado el producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*49,69*	*5,02*	*7,56*	*17,22*
Encontrado	*49,77*	*5,01*	*7,38*	*17,37*

EJEMPLO 7: N-Bencil N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4 a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-bencil-N-metilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,66*	*6,99*	*9,95*	*15,37*
Encontrado	*63,64*	*6,71*	*10,24*	*15,86*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 8: **1-[(1α)-1-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto del Ejemplo 2.

EJEMPLO 9: **1-[(1β)-1-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros obtenidos por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto del Ejemplo 2.

EJEMPLO 10: **(1RS)-N-[3,5-Bis(trifluorometil)-bencil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*50,75*	*4,63*	*7,72*	*13,03*
Encontrado	*51,08*	*4,86*	*7,79*	*13,45*

EJEMPLO 11: **(1RS)-N-Bencil-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,27*	*6,86*	*9,73*	*17,91*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 12: 1-[2-(Bifenil-4-ilmetoximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de bifenil-4-ilmetilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*68,78*	*6,84*	*5,94*	*15,04*
Encontrado	*69,38*	*7,09*	*5,99*	*15,03*

EJEMPLO 13: 1-[2-(3,5-Dimetoxi-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-dimetoxibencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,66*	*7,08*	*6,15*	*15,57*
Encontrado	*60,96*	*7,30*	*6,07*	*15,71*

EJEMPLO 14: 1-[2-(3,5-Dicloro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-diclorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Encontrado	*54,08*	*5,31*	*6,12*	*30,15*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 15: 1-[2-(3,4-Dicloro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,4-diclorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Encontrado	*53,99*	*5,46*	*6,03*	*29,99*

EJEMPLO 16: 1-[2-(3,5-Dibromo-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-dibromobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,60*	*4,74*	*5,06*	*12,82*
Encontrado	*45,48*	*4,83*	*5,03*	*12,79*

EJEMPLO 17: 1-[2-[3,5-Bis(trifluorometil)-benciloximetil]-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,99*	*4,93*	*5,27*	*13,34*
Encontrado	*52,48*	*5,05*	*5,34*	*13,12*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 18: **(1RS)-N-Bencil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4 reemplazando en la etapa A, la 3,5-dibromobencilamina por la bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*61,77*	*6,66*	*10,29*	*17,36*
Encontrado	*61,63*	*7,06*	*10,24*	*17,38*

EJEMPLO 19: **1-[2-(Naftalen-2-ilmetoximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de naftalen-2-il-metilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*67,41*	*6,79*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*66,99*	*7,18*	*6,29*	*15,69*

EJEMPLO 20: **(1RS)-N-[3,5-Bis(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3,5-bis(trifluorometil)-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*51,40*	*4,85*	*7,48*	*11,77*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986

EJEMPLO 21: N-(3,5-Diclorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Encontrado	*53,30*	*5,34*	*9,00*	*28,89*

EJEMPLO 22: (1α)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1RS)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de (1S)-1-fenetilamina.

Etapa B: (1α)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1α)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,69*	*7,21*	*9,85*	*16,54*

EJEMPLO 23: (1β)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 22.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,57*	*7,08*	*9,90*	*16,32*

EJEMPLO 24: (1α)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1RS)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de (1R)-1-fenetilamina.

Etapa B: (1α)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa C: ***(1α)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,69*	*7,21*	*9,85*	*16,54*

EJEMPLO 25: (1β)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 24.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,71*	*7,25*	*9,92*	*16,27*

EJEMPLO 26: (1RS)-N-(2-Fenetil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4 reemplazando en la etapa A, la 3,5-dibromobencilamina por la 2-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,34*	*7,17*	*9,83*	*16,65*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2788 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 27: (1RS)-N-(3,4-Diclorobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4 reemplazando en la etapa A, la 3,5-dibromobencilamina por la 3,4-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Encontrado	*53,26*	*5,52*	*8,83*	*28,98*

EJEMPLO 28: 2-(1-Piperazinil)-N-(3-piridilmetil)-2-indanocarboxamida, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-piridilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Encontrado	*53,94*	*6,20*	*12,30*	*23,76*

EJEMPLO 29: 2-(1-Piperazinil)-N-(2-tienilmetil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-tienilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculado	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Encontrado	*54,96*	*6,07*	*10,75*	*7,53*	*16,56*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 30: 2-(1-Piperazinil)-N-[4-(trifluorometil)-bencil]-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-(trifluorometil)-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Encontrado	*55,13*	*5,43*	*8,93*	*14,98*

EJEMPLO 31: N-(2-Fenetil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*63,42*	*6,91*	*10,06*	*16,63*

EJEMPLO 32: N-(1-Naftil-metil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 1-naftilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,50*	*6,38*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*65,86*	*6,52*	*9,83*	*14,72*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 33: (1RS)-N-(2,4-Diclorobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 2,4-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Encontrado	*53,69*	*5,31*	*8,84*	*30,27*

EJEMPLO 34: (1RS)-1-(1-Piperazinil)-N-(3-tienilmetil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 3-tienilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculado	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Encontrado	*55,68*	*6,33*	*10,28*	*7,62*	*17,79*

EJEMPLO 35: (1RS)-1-(1-Piperazinil)-N-(2-tienilmetil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 2-tienilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculado	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Encontrado	*55,73*	*6,35*	*10,30*	*7,76*	*17,49*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 36: (1RS)-N-(3,5-Diclorobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*66,94*	*6,45*	*8,67*	*14,64*
Encontrado	*66,26*	*6,41*	*8,57*	*14,09*

EJEMPLO 37: N-(Bifenil-4-ilmetil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bifenil-4-ilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*66,94*	*6,45*	*8,67*	*14,64*
Encontrado	*66,26*	*6,41*	*8,57*	*14,09*

EJEMPLO 38: N-(3,5-Dimetilbencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,50*	*7,28*	*10,23*	*16,19*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 39: N-[(1R)-1-Fenetil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1R)-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,49*	*7,03*	*10,44*	*16,97*

EJEMPLO 40: N-[(1S)-1-Fenetil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1S)-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,83*	*7,10*	*10,34*	*16,19*

EJEMPLO 41: (1RS)-N-(2-Metoxibencil)-1-(1-piperazinil)-1- indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de 2-metoxibencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Encontrado	*59,71*	*6,91*	*9,41*	*15,88*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministerial
No. 2789 de Nov. 14 de 1985

EJEMPLO 42: (1RS)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de 3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*62,89*	*7,53*	*9,44*	*16,06*

EJEMPLO 43: 2-(1-Piperazinil)-N-(3-tienilmetil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-tienilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculado	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Encontrado	*55,34*	*6,53*	*9,93*	*7,96*	*17,70*

EJEMPLO 44: N-(3,5-Difluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-difluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,76*	*5,67*	*9,46*	*15,96*
Encontrado	*57,26*	*5,74*	*9,45*	*15,41*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 45: N-(4-Metoxibencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-metoxibencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Encontrado	*59,45*	*6,79*	*10,41*	*16,36*

EJEMPLO 46: N-(4-Bromobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-bromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Encontrado	*52,30*	*5,36*	*8,90*	*13,95*

EJEMPLO 47: N-(3-Bromobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-bromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Encontrado	*52,08*	*5,60*	*8,84*	*14,43*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 48: N-(4-Clorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-clorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,96*	*5,92*	*9,49*	*24,02*
Encontrado	*57,22*	*6,03*	*9,46*	*24,07*

EJEMPLO 49: N-Bencil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*61,77*	*6,66*	*10,29*	*17,36*
Encontrado	*61,09*	*6,74*	*10,24*	*16,80*

EJEMPLO 50: (1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3,5-dibromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,11*	*4,73*	*7,14*	*12,96*

EJEMPLO 51: (1RS)-1-[1-(3,5-Bis(trifluorometil)-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,99*	*4,93*	*5,27*	*13,34*
Encontrado	*52,31*	*4,77*	*5,28*	*13,54*

EJEMPLO 52: 1-[(1RS)-1-(3,5-Dicloro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3,5-diclorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Encontrado	*54,97*	*5,81*	*6,00*	*29,88*

EJEMPLO 53: 1-[(1RS)-1-(3-(Trifluorometil)-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3-(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,03*	*5,87*	*6,05*	*15,30*
Encontrado	*56,75*	*6,33*	*5,81*	*15,16*

EJEMPLO 54: 2-(1-Piperazinil)-N-(2-piridilmetil)-2-indanocarboxamida, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-piridilmetilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Encontrado	*52,54*	*6,13*	*12,00*	*23,85*

EJEMPLO 55: 2-(1-Piperazinil)-N-(3-piridilmetil)-2-indanocarboxamida, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-piridilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Encontrado	*53,92*	*5,94*	*12,43*	*24,62*

EJEMPLO 56: N-(2-Bromobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-bromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Encontrado	*52,54*	*5,33*	*8,66*	*13,77*

EJEMPLO 57: N-(4-Fluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-fluorobencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,16*	*6,15*	*9,86*	*16,63*
Encontrado	*58,93*	*6,04*	*9,69*	*16,81*

EJEMPLO 58: N-(4-Metilbencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-metilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,15*	*6,60*	*9,78*	*17,06*

EJEMPLO 59: N-(3,5-Dibromobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-dibromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*44,55*	*4,45*	*7,42*	*12,52*
Encontrado	*44,53*	*4,76*	*7,35*	*12,22*

EJEMPLO 60: N-[3,5-Bis(trifluorometil)-bencil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-bis(trifluorometil)bencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2785 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,37*	*4,94*	*7,78*	*9,84*
Encontrado	*53,21*	*5,15*	*7,63*	*9,78*

EJEMPLO 61: 2-(1-Piperazinil)-N-[4-(trifluorometil)-bencil]-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-(trifluorometil)-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Encontrado	*55,24*	*5,32*	*8,62*	*14,70*

EJEMPLO 62: N-(2-Naftilmetil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-naftilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,50*	*6,38*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*66,04*	*6,22*	*9,00*	*15,29*

EJEMPLO 63: N-(3,5-Difluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-difluorobencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,76*	*5,67*	*9,46*	*15,96*
Encontrado	*56,87*	*5,81*	*9,49*	*15,99*

EJEMPLO 64: (1RS)-1-[1-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,89*	*5,44*	*5,82*	*14,73*
Encontrado	*54,78*	*5,58*	*5,79*	*14,65*

EJEMPLO 65: (1RS)-1-(1-Piperazinil)-N-[3-(trifluorometil)-bencil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de 3-(trifluorometil)-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Encontrado	*56,07*	*5,78*	*8,79*	*14,73*

EJEMPLO 66: (1RS)-1-(1-Piperazinil)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)-bencil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3-(trifluorometil)-bencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2785 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,33*	*5,76*	*8,57*	*14,46*
Encontrado	*56,10*	*5,78*	*8,47*	*14,72*

EJEMPLO 67: N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,52*	*5,50*	*8,68*	*27,84*

EJEMPLO 68: (1RS)-N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3,5-difluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,73*	*6,29*	*9,06*	*15,71*

EJEMPLO 69: (1RS)-N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,34*	*5,35*	*8,27*	*13,95*
Encontrado	*53,78*	*5,68*	*8,11*	*14,83*

EJEMPLO 70: (1RS)-1-[1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Encontrado	*58,36*	*6,04*	*6,49*	*16,30*

EJEMPLO 71: N-(3,5-Dibromobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-dibromobencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 506,0

EJEMPLO 72: N-[3-(Trifluorometil)-bencil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-(trifluorometil)-bencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 418,2

EJEMPLO 73: N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No 2788 de Nov. 14 de 1986

compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-difluorobencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 386,2

EJEMPLO 74: N-(3,5-Dimetilbencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-dimetilbencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: [M+H] m/z 378,3

EJEMPLO 75: N-Bencil-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 7.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 336,2

EJEMPLO 76: N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,45*	*5,10*	*8,50*	*14,34*
Encontrado	*53,55*	*5,29*	*8,73*	*13,74*

EJEMPLO 77: N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 73.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,95*	*6,29*	*8,74*	*22,12*
Encontrado	*54,98*	*6,49*	*8,51*	*22,00*

EJEMPLO 78: N-3,5-(Dimetilbencil)-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 74.

Espectrometría de masas: ESI: [M+H]⁺ m/z 364,3

EJEMPLO 79: N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 67.

Espectrometría de masas: ESI: [M+H]⁺ m/z 404,2

EJEMPLO 80: N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: [M+H]⁺ m/z 436,2

EJEMPLO 81: N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 80.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2785 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,88*	*5,91*	*8,50*	*14,34*
Encontrado	*55,50*	*6,32*	*7,98*	*14,47*

EJEMPLO 82: N-[3-(Trifluorometil)-bencil]-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 72.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,99*	*6,35*	*8,82*	*14,88*
Encontrado	*57,60*	*6,70*	*8,59*	*14,33*

EJEMPLO 83: N-[3,5-Bis-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 60.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,95*	*5,37*	*7,72*	*13,02*
Encontrado	*52,87*	*5,80*	*7,42*	*12,74*

EJEMPLO 84: (1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-N-etil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-etil-3,5-dibromobencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Encontrado	*46,42*	*5,16*	*6,96*	*11,59*

EJEMPLO 85: (1RS)-N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,22*	*5,61*	*8,67*	*29,81*

EJEMPLO 86: (1α)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxilato de bencilo.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros obtenidos por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 1.

Etapa B: Ácido (1α)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F de la preparación 1, a partir del compuesto de la etapa A precedente.

Etapa C: (1α)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

compuesto de la etapa B precedente y de 3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*62,93*	*7,30*	*9,50*	*16,40*

EJEMPLO 87: (1β)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: Ácido (1β)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F de la preparación 1, a partir del segundo de los enantiómeros separados en la etapa A del Ejemplo 86.

Etapa B: (1β)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la etapa A precedente y de 3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,46*	*7,24*	*9,61*	*16,77*

EJEMPLO 88: N-(3,5-Dibromobencil)-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 71.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 492,1

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2729 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 89: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-1-(3,5-dimetilfenil)-etilamina.

Etapa B: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*63,16*	*7,59*	*9,09*	*15,93*

EJEMPLO 90: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 89.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*64,35*	*7,60*	*9,39*	*15,45*

EJEMPLO 91: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-1-(3,5-dimetilfenil)-etilamina.

Etapa B: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*64,49*	*7,75*	*9,57*	*15,33*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 92: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 91.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*64,00*	*7,66*	*9,31*	*16,13*

EJEMPLO 93: (1RS)-N-(3,5-Dimetilbencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,75*
Encontrado	*64,79*	*7,38*	*9,57*	*14,78*

EJEMPLO 94: (1α)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1RS)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de (S)-2-fenilglicinol.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2788 de Nov. 14 de 1996

Etapa B: ***(1α)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1α)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Encontrado	*59,95*	*6,43*	*9,35*	*16,25*

EJEMPLO 95: (1β)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 94.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Encontrado	*59,95*	*6,64*	*9,50*	*16,42*

EJEMPLO 96: N-[(1R)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (R)-1-(3,5-dimetilfenil)-etilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2788 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*64,34*	*7,04*	*9,45*	*16,22*

EJEMPLO 97: N-{[2-(1-Piperazinil)-indan-2-il]-metil}-3,5-bis(trifluorometil)-benzamida, dihidrocloruro.

***Etapa A:* 2-Azidometil-2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-2-indano.**

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 3 con aziduro de difenilfosforilo (DPPA) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), según el procedimiento descrito en *J. Org Chem.* 1993, 58, 5886-5888, y después purificación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 98/2).

IR: N_3: 2095 cm^{-1} CO: 1692 cm^{-1}

***Etapa B:* 2-Aminometil-2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-2-indano.**

Se disuelven 2,35 mmoles del compuesto obtenido en la etapa A precedente en 80 ml de tetrahidrofurano, y después se añaden 2,59 mmoles de trifenilfosfina y se agita durante ¼ h. Se añaden a continuación 10 ml de agua y se continúa la agitación durante 24 h. Después de evaporación de los disolventes, el producto se purifica por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/metanol/amoniaco 85/15/1) para dar lugar al producto esperado.

***Etapa C:* N-{[2-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-indan-2-il]-metil}-3,5-bis(trifluorometil)benzamida**

Se disuelven 2 mmoles de la amina obtenida en la etapa B precedente en 15 ml de tetrahidrofurano, y después se enfrían a 0 °C y se añade gota a gota una solución de 2 mmoles de cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)-benzoilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se agita a continuación durante 1 h, se evapora el disolvente, se redisuelve en cloruro de metileno y

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

se lava sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio, una solución de ácido cítrico al 10 % y después con agua. Después de evaporación y cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 98/2), se recoge el producto esperado.

Etapa D: ***N-{[2-(1-Piperazinil)-indan-2-il]-metil}-3,5-bis(trifluorometil)-benzamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*50,75*	*4,63*	*7,72*	*13,03*
Encontrado	*51,52*	*4,84*	*7,72*	*12,72*

EJEMPLO 98: N-[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1α)-1-(3,5-dibromofenil)-etilamina.

Punto de fusión: 178-180 °C.

EJEMPLO 99: N-[(1S)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (S)-1-(3,5-dimetilfenil)-etilamina.

Punto de fusión: 175 °C.

EJEMPLO 100: N-[(1β)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2739 de Nov. 14 de 1986

compuesto de la preparación 2 y de (1β)-1-(3,5-dibromofenil)-etilamina.
Punto de fusión: 192-194 °C.

EJEMPLO 101: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

La (1RS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina se salifica con ácido (L)-tártrico, se separa la mezcla de diastereoisómeros así obtenida, y después se efectúa una vuelta a la base sobre cada uno de los dos diastereoisómeros.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así obtenidos.

Etapa B: (1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir de la preparación 1 y del compuesto obtenido en la etapa A precedente.

Etapa C: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa B.

Etapa D: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministicia
No. 2739 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*52,46*	*5,10*	*7,50*	*12,06*

EJEMPLO 102: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 101.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*51,97*	*5,00*	*7,38*	*11,79*

EJEMPLO 103: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros obtenidos en la etapa A del Ejemplo 101.

Etapa B: (1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y del compuesto obtenido en la etapa A precedente.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa C: ***(1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa B.

Etapa D: ***(1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*51,05*	*4,68*	*7,24*	*12,25*

EJEMPLO 104: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 103.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*52,43*	*5,16*	*7,52*	*11,94*

EJEMPLO 105: 1-[(1RS)-1-(3-Bromo-5-fluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Encontrado	*51,96*	*5,28*	*5,56*	*14,36*

EJEMPLO 106: 1-[(1RS)-1-(3-Cloro-5-fluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3-cloro-5-fluorobencilo.

Espectrometría de masas: ESI (H_2O/CH_3CN): $[M+H]^+$ m/z 375.2 Th

EJEMPLO 107: 1-[2-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Encontrado	*58,49*	*6,07*	*6,47*	*17,04*

EJEMPLO 108: N-[(1S)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(1S)-1-(3,5-dimetilfenil)-etil]-N-metilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*64,65*	*7,60*	*9,05*	*15,27*
Encontrado	*64,66*	*7,66*	*9,29*	*15,18*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 109: N-[(1R)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(1R)-1-(3,5-dimetilfenil)-etil]-N-metilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*64,65*	*7,60*	*9,05*	*15,27*
Encontrado	*64,66*	*7,66*	*9,29*	*15,18*

EJEMPLO 110: 1-[2-(3-Bromo-5-fluoro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Encontrado	*51,37*	*5,33*	*5,67*	*14,72*

EJEMPLO 111: N-[(1R)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1R)-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,58*	*5,55*	*8,45*	*28,63*

JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986

EJEMPLO 112: 1-[2-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,89*	*5,44*	*5,82*	*14,73*
Encontrado	*55,40*	*5,53*	*5,69*	*14,90*

EJEMPLO 113: N-[(1S)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*51,10*	*4,77*	*7,22*	*12,30*

EJEMPLO 114: 1-[2-(3-Cloro-5-fluoro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3-cloro-5-fluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,33*	*5,85*	*6,26*	*23,75*
Encontrado	*56,40*	*6,00*	*6,25*	*23,67*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 115: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α')-1-[3,5-Dibromofenil]-etilamina.

La (1RS)-1-[3,5-dibromofenil]-etilamina se salifica con ácido (L)-tártrico, se separa la mezcla de diastereoisómeros así obtenida, y después se efectúa una vuelta a la base sobre cada uno de los dos diastereoisómeros.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así obtenidos.

Etapa B: (1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir de la preparación 1 y del compuesto obtenido en la etapa A precedente.

Etapa C: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa B.

Etapa D: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,94*	*4,77*	*7,02*	*11,32*

JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 116: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 115.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,58*	*4,80*	*6,98*	*11,64*

EJEMPLO 117: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β')-1-[3,5-Dibromofenil]-etilamina.

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros obtenidos en la etapa A del Ejemplo 115.

Etapa B: (1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y del compuesto obtenido en la etapa A precedente.

Etapa C: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa B.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2785 de Nov. 14 de 1986

Etapa D: ***(1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,70*	*4,76*	*7,06*	*11,08*

EJEMPLO 118: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 117.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,53*	*4,56*	*7,10*	*12,08*

EJEMPLO 119: N-[(1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa B: ***N-[(1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: ***N-[(1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Encontrado	*54,73*	*5,88*	*8,26*	*13,89*

EJEMPLO 120: N-[(1β)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 119 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Encontrado	*54,95*	*5,96*	*8,15*	*13,41*

EJEMPLO 121: N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

JORGE E. CASTILLA VIAÑA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: ***N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,87*	*5,86*	*9,08*	*15,47*

EJEMPLO 122: N-[(1β)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 121 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*58,30*	*5,88*	*9,14*	*15,61*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 123: **(1α)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Encontrado	*52,16*	*5,37*	*6,93*	*11,94*

EJEMPLO 124: **(1β)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-N-metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Encontrado	*52,99*	*5,15*	*7,20*	*12,21*

EJEMPLO 125: **(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

Etapa A: ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

JORGE E. CASTIELLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
N° 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa B: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,22*	*6,30*	*8,85*	*15,62*

EJEMPLO 126: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 125.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,15*	*6,31*	*8,84*	*15,38*

EJEMPLO 127: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,38*	*6,36*	*8,88*	*15,69*

EJEMPLO 128: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 127.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,38*	*6,33*	*8,87*	*15,34*

JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 129: N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,74*	*5,47*	*9,12*	*15,39*
Encontrado	*55,24*	*5,61*	*9,06*	*15,29*

EJEMPLO 130: N-[(1S)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1S)-1-[3,5-diclorofenil]-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,53*	*5,59*	*8,52*	*28,80*

EJEMPLO 131: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro

Etapa A: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa B: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,21*	*5,69*	*8,04*	*28,87*

EJEMPLO 132: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 131.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,26*	*5,40*	*8,04*	*28,03*

EJEMPLO 133: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,00*	*5,54*	*8,08*	*28,19*

EJEMPLO 134: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 133.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*53,80*	*5,62*	*7,93*	*27,54*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministicia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 135: N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Encontrado	*55,54*	*5,95*	*8,81*	*22,55*

EJEMPLO 136: N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

Etapa B: N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Encontrado	*57,93*	*6,09*	*8,62*	*15,18*

EJEMPLO 137: N-[(1β)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 136 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Encontrado	*57,83*	*6,35*	*8,64*	*15,56*

EJEMPLO 138: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro

Etapa A: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-dibromofenil)-etilamina.

Etapa B: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

JORGE E. CASTILLA VIAN
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa C: ***(1α)-N-[(1α')- 1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil -1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Encontrado	*46,62*	*5,05*	*6,78*	*11,01*

EJEMPLO 139: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 138.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Encontrado	*46,14*	*5,05*	*6,65*	*11,14*

EJEMPLO 140: N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etilamina.

JORGE E. CASTILLA VIAN...
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa B: ***N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: ***N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Encontrado	*53,00*	*5,39*	*7,20*	*12,03*

EJEMPLO 141: N-{(1β)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 140 se salifica por el 'ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,03*	*5,27*	*7,84*	*6,61*
Encontrado	*56,54*	*5,44*	*7,66*	*6,49*

EJEMPLO 142: N-[(1*R*)-1-Feniletil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1*R*)-N-metil-1-fenetilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,25*	*7,34*	*9,35*	*16,78*

EJEMPLO 143: N-[(1*S*)-1-Feniletil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1*S*)-N-metil-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,81*	*7,29*	*9,48*	*16,72*

EJEMPLO 144: (1α)-N-[(1*S*)-1-Feniletil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (1*S*)-N-metil-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*62,68*	*7,29*	*9,25*	*16,04*

EJEMPLO 145: (1β)-N-[(1*S*)-1-Feniletil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (1*S*)-N-metil-1-fenetilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,51*	*7,54*	*9,47*	*16,06*

EJEMPLO 146: (1β)-N-[(1*R*)-1-Feniletil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (1*R*)-N-metil-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,63*	*7,67*	*9,68*	*15,51*

EJEMPLO 147: (1α)-N-[(1*R*)-1-Feniletil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (1*R*)-N-metil-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*62,87*	*7,16*	*9,06*	*15,95*

EJEMPLO 148: N-[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-(3,5-dibromofenil)-etilamina.

Etapa B: ***N-[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: ***N-[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.
Espectrometría de masas: $M+H]^+$ =519,1

EJEMPLO 149: N-[(1β)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 148 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.
Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Encontrado	*46,99*	*4,85*	*6,90*	*11,28*

EJEMPLO 150: (RS)-1-{2-[(1-(3,5-Dimetilfenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(RS)-4-(2-{[(3,5-Dimetilbenzoil)oxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

A 4,8 g del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 3 y 2,16 g de ácido 3,5-dimetilbenzoico en solución en 10 ml de cloruro de metileno, se añaden a 0 °C 2,76 g de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 150 mg de dimetilaminopiridina. Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente, se evapora el disolvente, se redisuelve el residuo en acetato de etilo, y después la fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 92,5 / 7,5), para dar lugar al producto esperado.

Punto de fusión: 139 °C.

***Etapa B**: 4-[2-({[1-(3,5-Dimetilfenil)vinil]oxi}metil)-indan-2-il]-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.*

A 4,55 g del producto obtenido en la etapa precedente en solución en 40 ml de tetrahidrofurano se añaden 19,4 ml de una solución 1 M de dimetil-titanoceno en tolueno. A continuación la mezcla se lleva a reflujo bajo nitrógeno. Después de 6 h de agitación a reflujo, se vuelven a añadir 9,7 ml de la solución de titanoceno y se continúa el reflujo durante 18 h. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden 300 ml de pentano y se filtra la mezcla. Se evapora el filtrado y después se cromatografía el residuo sobre gel de silice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 90/10), para dar lugar al producto esperado.

Punto de fusión: 128 °C.

***Etapa C**: (RS)-4-(2-{[1-(3,5-Dimetilfenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.*

A 1,6 g del producto obtenido en la etapa precedente en solución en 40 ml de tolueno y 20 ml de etanol anhidro, se añaden, después de desgasificación, 165 mg (5 % molar) de cloruro de tris-trifenilfosfina-rodio. La mezcla se hidrogena a continuación durante 20 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. Después de evaporación de los disolventes y cromatografía sobre gel de silice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 80/20), se obtiene el producto esperado.

JORGE E. CASTILLA VIAN
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

IR: >=CO 1688 cm^{-1}.

Etapa D: ***(RS)-1-{2-[(1-(3,5-Dimetilfenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,90*	*7,83*	*6,40*	*16,21*
Encontrado	*66,36*	*8,34*	*6,43*	*15,98*

EJEMPLO 151: 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(RS)-4-(2-{[1-(3,5-Diclorofenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido 3,5-diclorobenzoico.

Etapa B: ***4-(2-{[(1α)-1-(3,5-Diclorofenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa C: ***1-{2-[((1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,25*	*5,90*	*5,86*	*29,65*
Encontrado	*55,17*	*6,29*	*5,65*	*28,95*

EJEMPLO 152: 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Diclorofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 151 se hace reaccionar con ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,25*	*5,90*	*5,86*	*29,65*
Encontrado	*55,63*	*6,24*	*5,65*	*29,48*

EJEMPLO 153: 1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.***

El producto esperado es el primero de los enantiómeros obtenidos por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1.

Etapa B: ***4-((1α)-1-{[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de ácido 3,5-

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

difluorobenzoico.

Etapa C: ***4-((1α)-1-{[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa por cromatografía sobre silice. El producto esperado es el primero de los diastereoisómeros así separados.

Etapa D: ***1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*60,09*	*6,38*	*5,88*	*16,00*

EJEMPLO 154: 1-{(1α)-1-[((1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 153 con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*58,86*	*6,18*	*6,05*	*15,85*

EJEMPLO 155: 1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.***

JORGE E. CASTILLO VIANA
Traductor Oficial
Res Ministicia
Ley 2739 de Nov 14 de 1988

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros obtenidos por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1.

Etapa B: ***4-((1β)-1-{[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de ácido 3,5-difluorobenzoico.

Etapa C: ***4-((1β)-1-{[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa por cromatografía sobre silice. El producto esperado es el primero de los diastereoisómeros así separados.

Etapa D: ***1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*58,91*	*6,38*	*6,12*	*16,07*

EJEMPLO 156: 1-{((1β)-1-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 155 con ácido clorhídrico.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2788 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*59,58*	*6,41*	*5,93*	*15,94*

EJEMPLO 157: 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (RS)-4-(2-{[1-(3,5-Dibromofenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido 3,5-dibromobenzoico.

Etapa B: 4-(2-{[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,59*	*4,98*	*4,94*	*12,50*
Encontrado	*47,21*	*4,73*	*4,95*	*12,54*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 158: 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Dibromofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 157 se hace reaccionar con ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,59*	*4,98*	*4,94*	*12,50*
Encontrado	*46,73*	*4,70*	*4,95*	*12,70*

EJEMPLO 159: 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

***Etapa A:* 4-((1α)-1-{[(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 153 y de ácido 3,5-bis(trifluorometil)-benzoico.

***Etapa B:* 4-((1α)-1-{[(1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.**

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa por cromatografía sobre silice. El producto esperado es el primero de los diastereoisómeros así separados.

***Etapa C:* 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministicia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*52,93*	*5,38*	*5,00*	*13,11*

EJEMPLO 160: 1-{(1α)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 159 con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*53,35*	*5,16*	*5,09*	*12,63*

EJEMPLO 161: 1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: 4-((1β)-1-{[(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 155 y de ácido 3,5-bis(trifluorometil)-benzoico.

Etapa B: 4-((1β)-1-{[(1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa por cromatografía sobre silice. El producto esperado es el primero de los diastereoisómeros así separados.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
n. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa C: ***1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*52,96*	*5,19*	*4,91*	*12,76*

EJEMPLO 162: 1-{(1β)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 161 con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*53,37*	*5,18*	*4,94*	*12,78*

EJEMPLO 163: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
Np. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa B: ***(1 α)-N-[(1 α')-1-(3,5- Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1 α)-N-[(1 α')-1-(3,5- Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.
Espectrometría de masas ESI/FIA/HR y MS/MS: [M+H]+=400.

EJEMPLO 164: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 163.
Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Encontrado	*57,89*	*5,96*	*8,43*	*15,40*

EJEMPLO 165: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa B: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Encontrado	*58,31*	*5,95*	*8,40*	*14,17*

EJEMPLO 166: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 165.

Espectrometría de masas ESI/FIA/HR y MS/MS: [M+H]+=400.

EJEMPLO 167: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1985

Etapa B: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Encontrado	*55,18*	*5,79*	*8,06*	*12,57*

EJEMPLO 168: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 167.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Encontrado	*53,93*	*5,78*	*7,90*	*14,03*

EJEMPLO 169: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo

Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2785 de Nov. 14 de 1986

4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Espectrometría de masas ESI/FIA/HR y MS/MS: [M+H]+=432.

EJEMPLO 170: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 169.

Espectrometría de masas ESI/FIA/HR y MS/MS: [M+H]+=432.

EJEMPLO 171: 1-{2-[((1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido 3,5-difluorobenzoico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*59,46*	*6,61*	*6,15*	*15,40*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 172: 1-{2-[((1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*52,82*	*5,14*	*5,05*	*12,77*

EJEMPLO 173: 1-{2-[((1α)-1-Fenil-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (RS)-4-(2-{[1-Fenil-etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido benzoico.

Etapa B: 4-(2-{[(1α)-1-Fenil-etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: 1-{2-[((1α)-1-Fenil-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	% H	% N	%Cl
Calculado	*64,54*	*7,39*	*6,84*	*17,32*
Encontrado	*60,57*	*6,80*	*5,99*	*17,32*

EJEMPLO 174: 1-{2-[((1β)-1-Fenil-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 173 se hace reaccionar con el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	% H	% N	%Cl
Calculado	*64,54*	*7,39*	*6,84*	*17,32*
Encontrado	*64,96*	*6,97*	*6,43*	*16,82*

EJEMPLO 175: 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 86.

Etapa B: 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C y D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 1789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Encontrado	*58,67*	*6,17*	*6,27*	*16,52*

EJEMPLO 176: 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 1, a partir del segundo de los enantiómeros separados en la etapa A del Ejemplo 86.

Etapa B: 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C y D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Encontrado	*58,37*	*6,24*	*6,17*	*16,40*

EJEMPLO 177: (1α)-N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de N-metil-3,5-difluorobencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,21*	*5,99*	*8,36*	*15,47*

EJEMPLO 178: (1β)-N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de N-metil-3,5-difluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*58,14*	*6,16*	*8,84*	*14,96*

EJEMPLO 179: (1α)-N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de N-metil-3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*53,17*	*6,03*	*8,18*	*29,05*

EJEMPLO 180: (1β)-N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de N-metil-3,5-diclorobencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,00*	*5,49*	*8,07*	*29,08*

EJEMPLO 181: (1α)-N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Encontrado	*55,21*	*6,19*	*8,46*	*22,33*

EJEMPLO 182: (1β)-N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Encontrado	*55,10*	*6,11*	*8,45*	*22,08*

EJEMPLO 183: N-[(1α)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.

Etapa A: ***N-[(1RS)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***N-[(1α)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: ***N-[(1α)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,70*	*6,10*	*8,93*	*18,83*
Encontrado	*58,82*	*6,22*	*8,81*	*18,73*

EJEMPLO 184: N-[(1β)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 183 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,70*	*6,10*	*8,93*	*18,83*
Encontrado	*59,03*	*6,23*	*8,78*	*19,38*

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 185: (1α)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: *(1α)-N-[(1RS)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-etilamina.

Etapa B: *(1α)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.*

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: *(1α)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.*

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Encontrado	*57,14*	*6,01*	*8,47*	*20,75*

EJEMPLO 186: (1α)-N-[(1β')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 185.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Encontrado	*57,38*	*5,83*	*8,51*	*20,89*

EJEMPLO 187: (1β)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-N-metil-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Encontrado	*57,05*	*5,98*	*8,39*	*21,05*

JORGE E. CASTILLA VIAN
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 188: **(1β)-N-[(1β')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 187.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Encontrado	*57,15*	*6,02*	*8,38*	*21,14*

EJEMPLO 189: **N-[3-Cloro-5-fluorobencil]-N-metil-5,6-difluoro-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.**

Etapa A: ***Ácido 4,5-difluoroftálico.***

En un autoclave, se cargan 35 g (0,161 moles) de anhídrido 4,5-dicloroftálico, 32,7 g de fluoruro de potasio y 140 ml de sulfolano. A continuación se mantiene la mezcla de reacción a 180 °C durante 24 h, y después, tras el retorno a temperatura ambiente, se vierte sobre 500 ml de sosa 1 N y se lava 3 veces con éter. La fase acuosa se acidifica a pH = 1 con ácido clorhídrico y después se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua, se seca y se evapora para dar lugar al producto esperado.

Etapa B: ***(4,5-Difluoro-2-hidroximetil-fenil)-metanol.***

A una solución de 0,198 moles de borohidruro de sodio en 150 ml de tetrahidrofurano se añade, en 20 minutos y manteniendo la temperatura a 20 °C, una solución de 8,25 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 150 ml de tetrahidrofurano. Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, se añade, en 30 minutos y manteniendo la temperatura a 20 °C, una solución de 8,25 mmoles de yodo en 150 ml de tetrahidrofurano. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría en un baño de agua-hielo, y después se añaden gota a gota 45 ml de ácido clorhídrico 3 N. Después de 30 minutos suplementarios de agitación, se añade éter etílico. Se forma un insoluble, que se filtra. A continuación se evaporan el éter y el tetrahidrofurano, se añade

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1985

éter etílico, y después la solución obtenida se lava con una solución 1 N de tiosulfato de sodio, sosa 3 N, y después con agua, para dar lugar, después de secado y evaporación, al producto esperado.

Etapa C: ***1,2-Bis-bromometil-4,5-difluoro-benceno.***

A 0,195 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 1,25 l de éter se añade gota a gota en 1 h 30 min una solución de 0,916 moles de tribromuro de fósforo en 300 ml de éter. Se agita a continuación la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, y después se vierte sobre 1 l de agua helada y se decanta. La fase orgánica se lava entonces con sosa 1 N y después con agua, y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio, antes de ser secada y concentrada para dar lugar al producto esperado.

Etapa D: ***Éster etílico del ácido 2-(bencidriliden-amino)-5,6-difluoro-indano-2-carboxílico.***

A 0,374 moles de hidruro de sodio al 95 % en 160 ml de tetrahidrofurano se añade, en 40 minutos y manteniendo la temperatura del medio de reacción por debajo de 5 °C, una solución de 0,17 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente y de 0,17 moles de éster etílico del ácido (bencidriliden-amino)-acético en 300 ml de tetrahidrofurano. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y se concentra, para dar lugar al producto esperado.

Etapa E: ***2-Amino-5,6-difluoro-2-indanocarboxilato de etilo, hidrocloruro.***

A 0,17 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente en solución en 500 ml de dioxano se añaden 510 ml de ácido clorhídrico 1 N, y después la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se evapora el dioxano, y después el residuo obtenido se pone en forma concreta por mezcla con 1,5 l de éter, se filtra, se lava y después se seca, para dar lugar al producto esperado.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa F: ***Ácido 2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-2-indanocarboxílico.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C a F de la preparación 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa G: ***N-[3-Cloro-5-fluorobencil]-N-metil-5,6-difluoro-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,71*	*5,10*	*8,86*	*14,95*
Encontrado	*55,85*	*5,43*	*9,03*	*15,61*

EJEMPLO 190: N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2-carboxamida, hidrocloruro.

Etapa A: ***2,3-Bis-(bromometil)-naftaleno.***

A 0,454 moles de 2,3-dimetil-naftaleno en 710 ml de tetracloruro de carbono se añaden 0,953 moles de N-bromosuccinimida y 45,4 mmoles de 2,2'-azobisisobutironitrilo. A continuación la mezcla de reacción se mantiene a 65°C durante 4 h, y después se concentra y se purifica por cromatografía sobre gel de silice utilizando como eluyente un gradiente de ciclohexano y diclorometano (ciclohexano/ diclorometano: 70/30 a 0/100), para dar lugar al producto esperado.

Etapa B: ***2-Amino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2-carboxilato de etilo, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas D a E del Ejemplo 189, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministerio
Nro. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa C: ***Ácido 2-[4-(terc-butoxicarbonil)-1-piperazinil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2-carboxílico.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C a F de la preparación 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa D: ***N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2-carboxamida, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,94*	*5,78*	*8,60*	*7,26*
Encontrado	*63,56*	*5,58*	*8,23*	*8,15*

EJEMPLO 191: N-[3-Cloro-5-fluorobencil]-N-metil-5,6-dicloro-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.

Etapa A: ***Ácido 4,5-dicloroftálico.***

El producto esperado se obtiene por apertura del anhídrido 4,5-dicloroftálico con la ayuda de anhídrido acético.

Etapa B: 2-Amino-5,6-dicloro-2-indanocarboxilato de etilo, hidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a E del Ejemplo 189, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa C: ***Ácido 2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-dicloro-2-indanocarboxílico.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C a F de la

JORGE E. CASTILLA VAN
Traductor Oficial
Res.Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

preparación 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa D: ***N-[3-Cloro-5-fluorobencil]-N-metil-5,6-dicloro-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,09*	*4,77*	*8,28*	*27,96*
Encontrado	*52,77*	*4,65*	*8,21*	*28,83*

EJEMPLO 192: 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***Cloruro de 3-(3,4-difluorofenil)-propionilo***

A 0,27 moles de ácido 3,4-difluorocinámico en solución en dicloroetano se añaden 20 gotas de dimetilformamida y 100 ml de cloruro de tionilo.

A continuación se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h, y después se evapora a sequedad y se seca, para dar lugar al producto esperado.

Etapa B: ***5,6-Difluoro-1-indanona.***

A 58 g del cloruro de ácido obtenido en la etapa precedente en solución en dicloroetano se añaden, a 0 °C, en 10 min y en 3 veces, 51,3 g de cloruro de aluminio. Después de 40 min de agitación a 0 °C, se vierte la solución sobre 600 ml de ácido clorhídrico 1 N helado.

A continuación se decanta la mezcla, se lava 2 veces con sosa 1 N, y después con agua y salmuera, antes de ser secada, filtrada, evaporada y secada, para dar lugar al producto esperado.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2789 de Nov 14 de 1986

***Etapa C**: Ácido (1RS)-1-amino-5,6-difluoro-1-indanocarboxílico.*

A 0,27 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 650 ml de etanol y 50 ml de agua se añaden 113,6 g de carbonato de amonio, y después 35,8 g de cianuro de potasio. A continuación se calienta la mezcla de reacción a 120 °C bajo presión durante 3 h (la presión sube a 20 bares).

Después de enfriamiento, se evaporan los disolventes y se recoge el residuo con agua. Se filtra el insoluble y se seca.

La hidantoína así obtenida se calienta en autoclave durante 9 h a 120 °C en 1,4 l de agua, en presencia de 0,17 moles de hidróxido de bario.

Después de enfriamiento, se filtra la mezcla; se añade al filtrado nieve carbónica finamente dividida hasta pH 7. Se filtra, y después se evapora el filtrado a sequedad para dar lugar al producto esperado.

***Etapa D**: Ácido (1RS)-1-[(terc-butiloxicarbonil)-amino]-5,6-difluoro-1-indanocarboxílico.*

A 0,17 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 1,3 l de dioxano se añaden 398 ml de sosa 1 N, y después, a 0-5 °C, 0,23 moles de dicarbonato de di-(*terc*-butilo) en solución en 100 ml de dioxano.

Después de 48 h de agitación a temperatura ambiente, se evapora el dioxano y se recoge el residuo con 425 ml de ácido clorhídrico 1 N.

A continuación se satura la solución con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo.

Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan para dar lugar al producto esperado.

***Etapa E**: Ácido (1RS)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-1-indanocarboxílico.*

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento de la preparación 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

JORGE E. CASTILLO VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa F: ***(1RS)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa G: ***(1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El producto esperado se obtiene por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa H: ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,97*	*5,18*	*5,99*	*15,17*
Encontrado	*54,21*	*5,26*	*5,56*	*14,90*

EJEMPLO 193: 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros separados en la etapa G del Ejemplo 192.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa B: ***1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,97*	*5,18*	*5,99*	*15,17*
Encontrado	*53,26*	*5,53*	*6,44*	*15,69*

EJEMPLO 194: 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-dicloro-indan-1-il]-piperazina, hidrocloruro.

Etapa A: ***(1RS)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-dicloro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a F del Ejemplo 192, reemplazando en la etapa A el ácido 3,4-difluorocinámico por el ácido 3,4-diclorocinámico.

Etapa B: ***(1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]- 5,6-dicloro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El producto esperado se obtiene por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa precedente.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Etapa C: ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-dicloro-indan-1-il]-piperazina, hidrocloruro.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*
Calculado	*54,39*	*5,00*	*6,04*
Encontrado	*54,97*	*5,08*	*5,71*

EJEMPLO 195: 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, hidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-dicloro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 194.

Etapa B: ***1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-dicloro-indan-1-il]-piperazina, hidrocloruro.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,39*	*5,00*	*6,04*	*22,93*
Encontrado	*54,54*	*5,04*	*5,69*	*22,89*

JORGE E. CASTILLA VIAN
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 196: **1-[(1α)-1-(3-Bromo-5-fluorobenciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 175 y de bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Encontrado	*51,36*	*5,35*	*5,46*	*14,51*

EJEMPLO 197: **1-[(1β)-1-(3-Bromo-5-fluorobenciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 176 y de bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Encontrado	*51,65*	*5,38*	*5,64*	*14,44*

EJEMPLO 198: **N-(3-Fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-fluorobencilamina.

EJEMPLO 199: **N-(3-Clorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

JORGE L. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-clorobencilamina.

EJEMPLO 200: N-(3-Bromobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-bromobencilamina.

EJEMPLO 201: N-Metil-N-[3-(trifluorometil)-bencil]- 2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-(trifluorometil)-bencilamina.

EJEMPLO 202: N-(3-Cloro-5-fluoro-2-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cloro-5-fluoro-2-metoxibencilamina.

EJEMPLO 203: N-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-5-cloro-3-fluoro-2-metoxibencilamina.

EJEMPLO 204: N-(3-Cloro-5-fluoro-4-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cloro-5-fluoro-4-metoxibencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2089 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 205: N-(3,5-Difluoro-2-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-difluoro-2-metoxibencilamina.

EJEMPLO 206: N-(3,5-Difluoro-4-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-difluoro-4-metoxibencilamina.

EJEMPLO 207: N-(3,5-Dicloro-2-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-dicloro-2-metoxibencilamina.

EJEMPLO 208: N-(3,5-Dicloro-4-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-dicloro-4-metoxibencilamina.

EJEMPLO 209: N-(3-Cianobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cianobencilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986

EJEMPLO 210: N-(3-Ciano-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-ciano-5-fluorobencilamina.

EJEMPLO 211: N-(3-Cloro-5-cianobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cloro-5-cianobencilamina.

EJEMPLO 212: N-[(2,6-Difluoro-4-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(2,6-difluoro-4-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 213: N-[(2-Cloro-6-fluoro-4-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(2-cloro-6-fluoro-4-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 214: N-[(2,6-Dicloro-4-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(2,6-dicloro-4-piridinil)-metil]-N-metilamina.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

EJEMPLO 215: N-[(4,6-Difluoro-2-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(4,6-difluoro-2-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 216: N-[(6-Cloro-4-fluoro-2-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(6-cloro-4-fluoro-2-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 217: N-[(4,6-Dicloro-2-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(4,6-dicloro-2-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 218: N-[(4-Cloro-6-fluoro-2-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(4-cloro-6-fluoro-2-piridinil)-metil]-N-metilamina.

ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS DERIVADOS DE LA INVENCIÓN

EJEMPLO 219: Determinación de la afinidad por los sitios de la recaptación de la serotonina en la rata.

La afinidad de los compuestos por el sitio de la recaptación de la serotonina (5-HTT) se evalúa por experimentos de competición con el [^{3}H]-citalopram sobre membranas de córtex frontal de rata. Se homogeneizan los córtex en la Polytron en 40 volúmenes

JOSE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

(peso/volumen) de tampón de incubación Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) frío que contiene NaCl 120 mM y KCl 5 mM y después se centrifugan una primera vez. Se resuspende el sedimento en el mismo tampón y se incuba 10 min a 37 °C y después se vuelve a centrifugar. Se lavan las membranas dos veces más y después se re-suspende el sedimento en un volumen apropiado de tampón de incubación. A continuación se incuban las membranas durante 2 horas a 25 °C con el compuesto estudiado en presencia de [^{3}H]-citalopram 0,7 nM. La unión no específica se determina con fluoxetina 10 µM. Al final del periodo de incubación, se filtran las muestras a través de filtros de tipo Unifilter GF/B pre-tratados con PEI (0,05 %) y se lavan varias veces con el tampón de incubación. La radioactividad retenida sobre los filtros se cuenta después de añadir líquido de centelleo con ayuda de un contador de centelleo. Los isotermos obtenidos se analizan por regresión no lineal con el fin de determinar los valores de IC_{50} que se convierten en K_i por la ecuación de Cheng-Prussof:

$$K_i = IC_{50}/(1 + L/Kd)$$

en la que L representa la concentración de radioligando y Kd es la constante de disociación del [^{3}H]-citalopram sobre el sitio de la recaptación de la serotonina (0,7 nM). Los resultados se expresan en $pK_i = -\log K_i$.

Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la invención se reúnen en la tabla siguiente:

Compuesto	*pKi r5-HTT*
Ejemplo 1	6,61
Ejemplo 2	7,27
Ejemplo 3	7,20
Ejemplo 68	7,47
Ejemplo 69	6,82
Ejemplo 70	8,49
Ejemplo 85	7,03

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2785 de Nov. 14 de 1986

Compuesto	*pKi r5-HTT*
Ejemplo 135	7,36

EJEMPLO 220: Unión de hNK_1.

La afinidad de los compuestos de la invención ha sido determinada por experimentos de competición en presencia de [^{3}H]-Sustancia P (Sar-9, MetO2-11,2-propil-3,4-3H). Las células de linfoblastos humanos IM9 que expresan los receptores NK_1 de manera endógena se centrifugan y se recogen de nuevo en el tampón de incubación que contiene TRIS 50 mM, NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 4 mM, inhibidores de proteasas a 1/100^e (Cocktail SIGMA P8340) y 0,2 % de BSA. El volumen de tampón de incubación se determina de manera que se obtenga una concentración de 5.10^6 células/ ml. Esta preparación celular se incuba a continuación con [^{3}H]-Sustancia P 1,5 nM y el compuesto estudiado, durante 90 min a temperatura ambiente. La unión no específica se determina en presencia de GR 205171 1 µM.

Al final del periodo de incubación, se filtran las muestras a través de filtros de tipo Unifilter GF/B pre-tratados con PEI (0,1 %) y se lavan varias veces con el tampón de filtración (TRIS 50 mM, NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 4 mM). La radiactividad retenida sobre los filtros se mide por conteo después de añadir, sobre los filtros, líquido de centelleo. Los conteos se analizan por regresión no-lineal que permite trazar los isotermos y determinar los valores de IC_{50}. Estos se convierten en la constante de inhibición (K_i) por intermedio de la ecuación de Cheng-Prusoff:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$$

en la que L es la concentración de [^{3}H]-Sustancia P y K_D es la constante de disociación de [^{3}H]-Sustancia P para los receptores NK_1 humanos (0,53 nM). Los resultados se expresan en pKi (-log Ki).

Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la invención se reúnen en la tabla siguiente:

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2788 de Nov. 14 de 1986

Compuesto	*pKi NK_1*
Ejemplo 1	8,47
Ejemplo 2	7,74
Ejemplo 3	6,79
Ejemplo 5	6,40
Ejemplo 11	6,31
Ejemplo 79	6,29

EJEMPLO 221: Composición farmacéutica.

Fórmula de preparación para 1000 comprimidos con una dosis de 10 mg:

Compuesto del ejemplo 1 ..... 10 g

Hidroxipropilcelulosa ..... 2 g

Almidón de trigo ..... 10 g

Lactosa ..... 100 g

Estearato de magnesio ..... 3 g

Talco ..... 3 g

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
2789 de Nov 14 de 1986

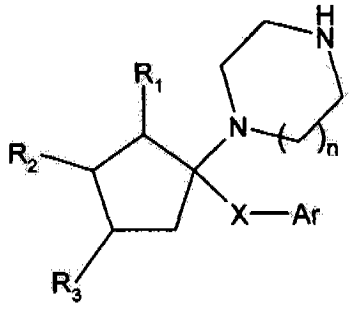
DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

REINVINDICACIONES EN ESPAÑOL.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) :



(I),

en la que:

- R_3 representa un átomo de hidrógeno, y R_1 y R_2 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

o bien R_1 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

- n representa 1 o 2,

- -X- representa un grupo elegido entre $-(CH_2)_m$-O-Ak-, $-(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- y $-(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

m representa un número entero comprendido entre 1 y 6 ambos inclusive, Ak representa una cadena de alquileno C_1-C_6 lineal o ramificada eventualmente sustituida con un grupo hidroxi, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo,

sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,

entendiéndose que:

por isómeros ópticos, se entienden los enantiómeros y diastereoisómeros,

por grupo arilo, se entiende fenilo, bifenililo o naftilo, estando cada uno de estos grupos eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxi, ciano y trihalógeno-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

y por grupo heteroarilo, se entiende un grupo aromático mono- o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno o azufre, bien entendido que el heteroarilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxi, y trihalógeno-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno eventualmente sustituido y R_3 representa un átomo de hidrógeno, o bien R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno eventualmente sustituido y R_1 representa un átomo de hidrógeno.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

3. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde n representa 1.

4. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde m representa 1.

5. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Ar representa un grupo arilo.

6. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, elegido entre:

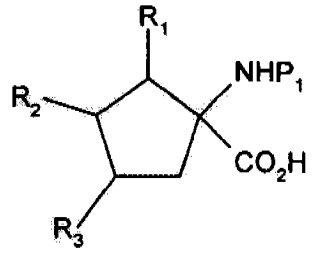
- 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[2-(3,5-dimetil-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-bencil-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-difluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-diclorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente

JOSE E. CASTILLA VIANI
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2789 de Nov. 14 de 1983

aceptable,

- (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-1-[1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3-cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- y 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

7. Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, a partir del compuesto de la fórmula (II) :

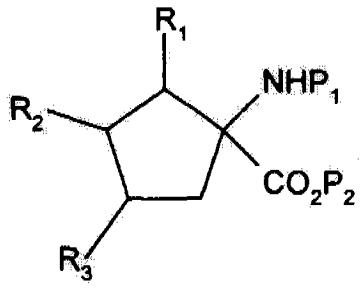


(II),

en la que R_1, R_2 y R_3 son tal como se han definido en la fórmula (I), y P_1 representa un grupo protector de la función amina,

en el que se protege la función ácido, para dar lugar al compuesto de la fórmula (III) :

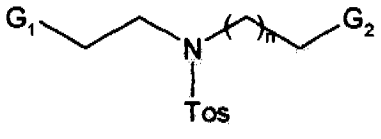
JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2788 de Nov 14 de 1988



(III),

en la que R_1, R_2, R_3 y P_1 son tal como se han definido precedentemente, y P_2 representa un grupo protector de la función ácido que es diferente de P_1,

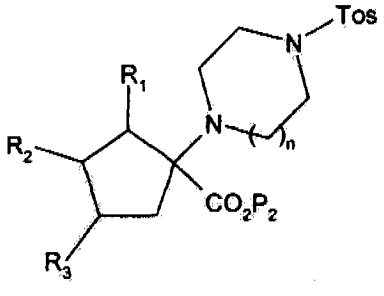
en el que se desprotege la función amina antes de hacerle reaccionar con el compuesto de la fórmula (IV) :



(IV),

en la que G_1 y G_2 representan cada uno un átomo de halógeno o un grupo *p*-toluenosulfoniloxi, Tos representa el grupo *para*-toluenosulfonilo, y n es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de la fórmula (V) :



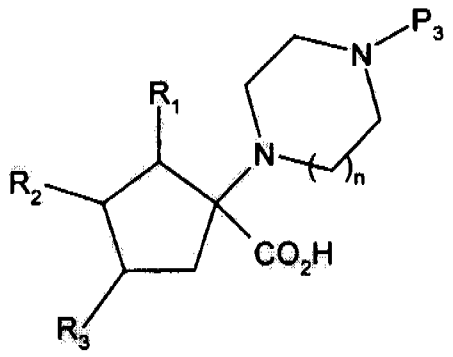
(V),

en la que R_1, R_2, R_3, P_2, n y Tos son tal como se han definido precedentemente,

en el que se escinde el grupo *para*-toluenosulfonilo,

se desprotege la función ácido, y después se protege la función amina, para dar lugar al compuesto de la fórmula (VI) :

JORGE E. CASTILLA VIAN,
Traductor Oficial
Res Ministicia
No. 2789 de Nov. 14 de 1986



(VI),

en la que R_1, R_2, R_3 y n son tal como se han definido precedentemente, y P_3 representa un grupo protector de la función amina,

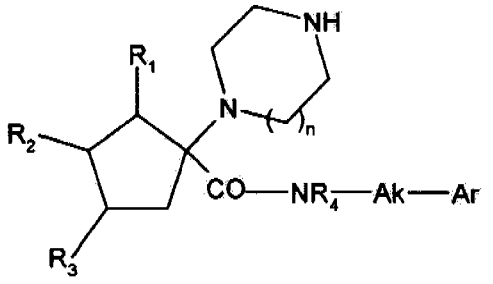
- dicho compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (I) para los cuales X representa $-(CO)-NR_4-Ak-$ o $-CH_2-NR_4-Ak$, con un compuesto de la fórmula (VII) :

$$HNR_4\text{-}Ak\text{-}Ar \qquad (VII),$$

en la que R_4, Ak y Ar son tal como se han definido en la fórmula (I),

en presencia de uno o varios agentes de acoplamiento,

para dar lugar, después de la desprotección de la amina cíclica, a los compuestos de la fórmula (Ia), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-(CO)-NR_4-Ak$:

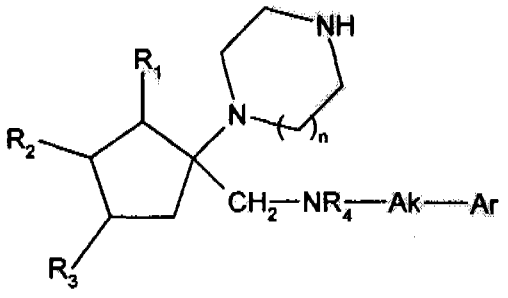


(Ia),

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4 y Ak son tal como se han definido precedentemente, y Ar es tal como se ha definido en la fórmula (I),

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2789 de Nov. 14 de 1986

y se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (Ib), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-NR_4-Ak$, con un agente reductor, para dar lugar a los compuestos de la fórmula (Ib) :

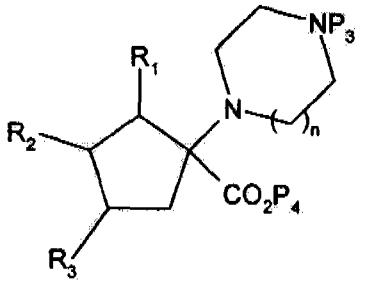


(Ib),

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak y Ar son tal como se han definido precedentemente,

- o bien dicho compuesto de la fórmula (VI) se esterifica, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-OAk-$ o $-CH_2-NR_4-(CO)-$,

para dar lugar al compuesto de la fórmula (VIII) :

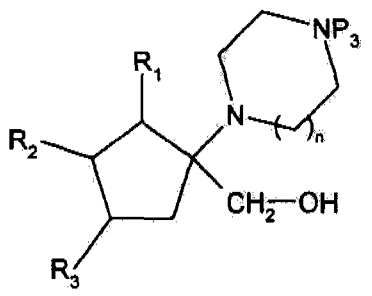


(VIII),

en la que R_1, R_2, R_3, n y P_3 son tal como se han definido precedentemente, y P_4 representa un grupo bencilo o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

que se pone en presencia de un agente reductor, para dar lugar al alcohol de la fórmula (IX) :

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2789 de Nov. 14 de 1986



(IX),

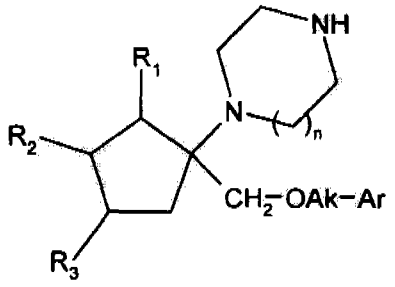
en la que R_1, R_2, R_3, n y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

dicho alcohol de la fórmula (IX) se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (Ic), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa el grupo $-CH_2-O-Ak-$, con un compuesto de la fórmula (X) :

Hal-Ak-Ar (X),

en la que Ak y Ar son tal como se han definido en la fórmula (I), y Hal representa un átomo de halógeno,

para dar lugar después de desprotección de la amina cíclica a los compuestos de la fórmula (Ic) :

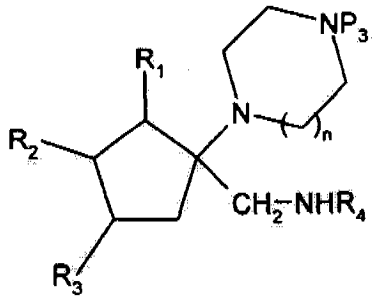


(Ic),

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ak y Ar son tal como se han definido precedentemente,

o dicho alcohol de la fórmula (IX) se transforma por las reacciones clásicas de la química orgánica, en la amina de la fórmula (XI) :

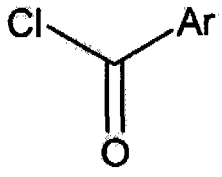
JORGE E. CASTILLA VIAN.
Traductor Oficial
Res Ministerio
No. 2789 de Nov. 14 de 1986



(XI),

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4, y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

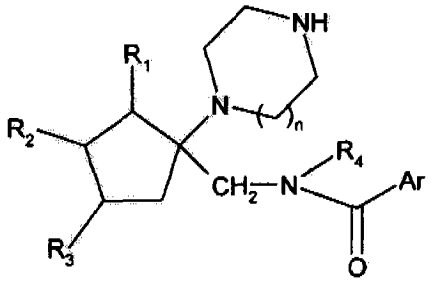
que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XII) :



(XII),

en la que Ar es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar, después de desprotección de la amina cíclica, a los compuestos de la fórmula (Id), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-NR_4-(CO)-$:



(Id),

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4 y Ar son tal como se han definido precedentemente,

dichos compuestos de la fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) se purifican según una técnica clásica de purificación, donde se separan, cuando se desea, los isómeros ópticos, y se transforman, cuando se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov. 14 de 1985

8. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

9. La utilización de los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de medicamentos útiles como inhibidores de la recaptación de serotonina y antagonistas NK_1.

10. La utilización de los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento de los estados depresivos, estados de ansiedad, trastornos impulsivos, comportamientos agresivos, abuso de drogas, obesidad y los trastornos del apetito, dolor e inflamación, demencias, estados psicóticos, perturbaciones de los ritmos cronobiológicos, náuseas o trastornos gastro-intestinales.

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
No. 2789 de Nov 14 de 1986

DERIVADOS DE INFADINIL -- PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

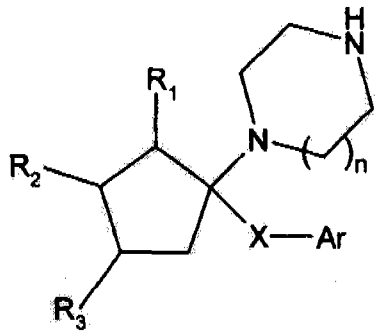
RESUMEN EN ESPAÑOL.

391
297

RESUMEN

DERIVADOS DE INDANIL-PIPERAZINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Un compuesto de la fórmula (I) :



(I),

en la que:

- R_3 representa un átomo de hidrógeno, y R_1 y R_2 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido,
  o bien R_1 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido,
- n representa 1 o 2,
- -X- representa un grupo elegido entre $-(CH_2)_m-O-Ak-$, $-(CH_2)_m-NR_4-Ak-$, $-(CO)-NR_4-Ak-$ y $-(CH_2)_m-NR_4-(CO)-$,
  m representa un número entero comprendido entre 1 y 6 ambos inclusive, Ak representa una cadena de alquileno eventualmente sustituida, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo,

sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Medicamentos

JORGE E. CASTILLA VIANA
Traductor Oficial
Res Minjusticia
n. 2789 de Nov. 14 de 1986

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

REPORTE DE BÚSQUEDA.

PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire *(facultatif)* *(12 caractères au maximum)* 39519

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

DERIVES D'INDANYL-PIPERAZINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

Cadre n° II DÉPOSANT ☐ Cette personne est aussi inventeur

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

LES LABORATOIRES SERVIER
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

n° de téléphone 01.55.72.60.00

n° de télécopieur 01.55.72.72.13

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☒ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

DE NANTEUIL, Guillaume
12, rue du Chemin Vert
92150 SURESNES
FRANCE

Cette personne est :
☐ déposant seulement
☒ déposant et inventeur
☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme: ☐ mandataire ☒ représentant commun

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

LES LABORATOIRES SERVIER
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

n° de téléphone 01.55.72.60.00

n° de télécopieur 01.55.72.72.13

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

☐ **Adresse pour la correspondance :** cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Feuille n° ...2...

Suite du cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

PORTEVIN, Bernard
6, rue Frédéric Passy
78990 ELANCOURT
FRANCE

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

GLOANEC, Philippe
18, avenue de l'Abreuvoir
78160 MARLY-LE-ROI
FRANCE

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

MILLAN, Mark
19, rue du Président Wilson
78230 LE PECQ
FRANCE

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : EN

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

ORTUNO, Jean-Claude
5, avenue Marcel Hirbec
78380 BOIS D'ARCY
FRANCE

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Suite du cadre n° III **AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)**

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

MANNOURY LA COUR, Clotilde
21, rue Beaunier
75014 PARIS
FRANCE

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

GOBERT, Alain
3, rue Raymond Queneau
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☒ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* : FR

Domicile *(nom de l'État)* : FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☐ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* :

Domicile *(nom de l'État)* :

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)*

Cette personne est :
- ☐ déposant seulement
- ☐ déposant et inventeur
- ☐ inventeur seulement *(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)*

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité *(nom de l'État)* :

Domicile *(nom de l'État)* :

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° V DÉSIGNATIONS

Le dépôt de la présente requête **vaut**, selon la règle 4.9.a), **désignation** de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux.

Cependant,

☐ DE Allemagne **n'est désignée** pour aucun titre de protection nationale

☐ KR République de Corée **n'est désignée** pour aucun titre de protection nationale

☐ RU Fédération de Russie **n'est désignée** pour aucun titre de protection nationale

(Les cases mentionnées ci-dessus peuvent être utilisées pour exclure (irrévocablement) les désignations concernées afin d'éviter qu'une demande nationale antérieure dont la priorité est revendiquée ne cesse de produire ses effets en vertu de la législation nationale. Voir les notes relatives au cadre n° V en ce qui concerne les conséquences de telles dispositions de la législation nationale dans ces États et dans certains autres.)

Cadre n° VI REVENDICATION DE PRIORITÉ

La priorité de la ou des demandes antérieures suivantes est revendiquée :

Date de dépôt de la demande antérieure *(jour/mois/année)*	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays ou membre de l'OMC	demande régionale :* office régional	demande internationale : office récepteur
point 1) 30 mars 2005 (30.03.05)	0503071	FR		
point 2)				
point 3)				

☐ D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.

L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures *(seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur)* indiquées ci-dessus sous :

☐ tous les points ☐ le point 1) ☐ le point 2) ☐ le point 3) ☐ autre, voir le cadre supplémentaire

** Si la demande antérieure est une demande ARIPO, indiquer au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle ou un membre de l'Organisation mondiale du commerce pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)ii)) :* .....

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) *(si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) :*

ISA / .....

Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche *(si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) :*

Date *(jour/mois/année)*	Numéro	Pays *(ou office régional)*
26/10/2005	FA 663946	FR

Cadre n° VIII DÉCLARATIONS

Les **déclarations** suivantes figurent dans les cadres n° VIII.i) à v) *(cocher ci-dessous la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque type de déclaration)* :

			Nombre de déclarations
☐	cadre n° VIII.i)	déclaration relative à l'identité de l'inventeur :	
☐	cadre n° VIII.ii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet :	
☐	cadre n° VIII.iii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité d'une demande antérieure :	
☐	cadre n° VIII.iv)	déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique) :	
☐	cadre n° VIII.v)	déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions au défaut de nouveauté :	

Cadre n° IX BORDEREAU; LANGUE DE DÉPÔT

La présente demande internationale **contient** :

a) **sous forme papier** le nombre de feuilles suivant :

requête (y compris la ou les feuilles pour déclaration)	:	5
description (à l'exception du listage des séquences ou des tableaux y relatifs)	:	114
revendications	:	10
abrégé	:	1
dessins	:	
Sous-total de feuilles	:	130
listage des séquences	:	
tableaux y relatifs	:	
(pour les deux éléments, nombre réel de feuilles s'ils sont déposés sous forme papier, qu'ils soient ou non également déposés sous forme déchiffrable par ordinateur; voir c) ci-après)		
Nombre total de feuilles	:	130

b) ☐ **seulement sous forme déchiffrable par ordinateur** (instruction 801.a)i))
- i) ☐ listage des séquences
- ii) ☐ tableaux y relatifs

c) ☐ **également sous forme déchiffrable par ordinateur** (instruction 801.a)ii))
- i) ☐ listage des séquences
- ii) ☐ tableaux y relatifs

Type et nombre de supports (disquette, CD-ROM, CD-R ou autre) sur lesquels figurent le ou les
- i) ☐ listage des séquences : .....
- ii) ☐ tableaux y relatifs : .....

(exemplaires supplémentaires à indiquer aux points 9.ii) ou 10.ii), dans la colonne de droite)

Le ou les éléments suivants sont **joints à** la présente demande internationale *(cocher la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque élément)* :

		Nombre d'éléments
1. ☐	feuille de calcul des taxes	:
2. ☒	original du pouvoir distinct	:
3. ☐	original du pouvoir général	:
4. ☐	copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence :	:
5. ☐	explication de l'absence d'une signature	:
6. ☒	document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) :	:
7. ☐	traduction de la demande internationale en *(langue)* :	:
8. ☐	indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés	:
9. ☐	listage des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur *(indiquer type et nombre de supports)*	
i) ☐	copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13*ter* seulement (et non en tant que partie de la demande internationale)	:
ii) ☐	*(seulement lorsque la case b)i) ou c)i) de la colonne de gauche est cochée)* exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13*ter*	:
iii) ☐	avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie – ou les exemplaires supplémentaires – et le listage des séquences mentionné dans la colonne de gauche	:
10. ☐	tableaux sous forme déchiffrable par ordinateur relatifs au listage des séquences *(indiquer type et nombre de supports)*	
i) ☐	copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.b-*quater*) seulement (et non en tant que partie de la demande internationale)	:
ii) ☐	*(seulement lorsque la case b)ii) ou c)ii) de la colonne de gauche est cochée)* exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.b-*quater*)	:
iii) ☐	avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie – ou les exemplaires supplémentaires – et les tableaux mentionnés dans la colonne de gauche	:
11. ☒	autres éléments *(préciser)* : rapport de recherche	:

Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :

Langue de dépôt de la demande internationale : français

Cadre n° X SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et à quel titre l'intéressé signe (si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête).

Odile OSTERMANN,
fondée de pouvoir LES LABORATOIRES SERVIER

Réservé à l'office récepteur

1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :

2. Dessins :
☐ reçus :
☐ non reçus :

3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :

4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :

5. Administration chargée de la recherche internationale (*si plusieurs sont compétentes*) : ISA /

6. ☐ Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche

Réservé au Bureau international

Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 39519	**POUR SUITE À DONNER** voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.	
Demande internationale n° PCT/FR2006/000673	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 29/03/2006	(Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)* 30/03/2005
Déposant LES LABORATORIES SERVIER		

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 3 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
      [X] de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
      [ ] d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante _____, qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b))
   b. [ ] En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° I.

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

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

4. En ce qui concerne le **titre**,
   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
   [ ] le texte a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:

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 n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2(b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

6. En ce qui concerne les **dessins**,
   a. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la figure n° _____
      [ ] proposée par le déposant
      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure
      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention
   b. [ ] Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2006/000673

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D295/08 C07D295/12 C07D213/40 C07D333/20 C07D295/14
A61K31/495 A61P25/24 A61P25/30 A61P25/22 A61P25/08
A61P3/04 A61P1/08

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)
C07D A61K A61P

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

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

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 92/10192 A (H. LUNDBECK A/S) 25 juin 1992 (1992-06-25) revendications 1-9	1,8-10
A	EP 0 745 597 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 4 décembre 1996 (1996-12-04) revendications 1-22	1,8-10
A	WO 2004/042351 A (MERCK & CO., INC; YANG, LIHU; ZHOU, CHANGYOU) 21 mai 2004 (2004-05-21) page 3, ligne 18 - page 8, ligne 30; exemple 83	1,8-10

☐ 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'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
2 octobre 2006	16/10/2006

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	Rufet, Jacques

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2006/000673

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9210192	A	25-06-1992	AT	121294 T	15-05-1995
			AU	653375 B2	29-09-1994
			AU	8959991 A	08-07-1992
			CA	2097715 A1	05-06-1992
			DE	69109132 D1	24-05-1995
			DE	69109132 T2	31-08-1995
			DK	560868 T3	02-10-1995
			EP	0560868 A1	22-09-1993
			ES	2071479 T3	16-06-1995
			FI	932541 A	23-07-1993
			HK	122995 A	04-08-1995
			IE	914076 A1	17-06-1992
			IL	100164 A	18-06-1996
			JP	3245418 B2	15-01-2002
			JP	6503073 T	07-04-1994
			NO	932024 A	30-07-1993
			NZ	240734 A	25-02-1994
			PT	99673 A	30-10-1992
			ZA	9109563 A	26-08-1992
EP 0745597	A	04-12-1996	AU	696609 B2	17-09-1998
			AU	5468396 A	12-12-1996
			CA	2175395 A1	03-12-1996
			JP	8325254 A	10-12-1996
WO 2004042351	A	21-05-2004	AU	2003284165 A1	07-06-2004
			CA	2503844 A1	21-05-2004
			EP	1558253 A2	03-08-2005
			JP	2006514618 T	11-05-2006

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

PREMIER AVIS INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS QUI N'APPLIQUENT PAS LE DÉLAI DE 30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de la Défense
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

RECU LE
06 NOV 2006

Date d'expédition *(jour/mois/année)* 02 novembre 2006 (02.11.2006)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 39519	**AVIS IMPORTANT**

Demande internationale n° PCT/FR2006/000673	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 29 mars 2006 (29.03.2006)	Date de priorité *(jour/mois/année)* 30 mars 2005 (30.03.2005)

Déposant
LES LABORATOIRES SERVIER etc

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **s'applique**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Deuxième avis supplémentaire) (qui sera émis à bref délai après l'expiration du délai de 28 mois à compter de la date de priorité).

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants – auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **ne s'applique pas** – ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
05 octobre 2006 (05.10.2006)

   CH

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **ne s'applique pas**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1 :

   LU, SE, TZ, UG, ZM

   Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. **DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale**

   Pour le ou les offices désignés mentionnés ci-dessus et à moins qu'une demande d'examen préliminaire international ait été présentée avant l'expiration du délai de **19 mois** à compter de la date de priorité (voir l'article 39.1)), le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant,** de **20 MOIS** à compter de la date de priorité.

   En pratique, **des délais autres que celui de 20 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (20 ou 21 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

   Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

Fonctionnaire autorisé
Athina Nickitas-Etienne

courriel : pt04@wipo.int

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

WO 2006/103342
PCT/FR2006/000673

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

303 302

PCT

DEUXIÈME AVIS SUPPLÉMENTAIRE INFORMANT LE DÉPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE (AUX OFFICES DÉSIGNÉS QUI APPLIQUENT LE DÉLAI DE 30 MOIS SELON L'ARTICLE 22.1))

(règle 47.1.c) du PCT)

Destinataire :

LES LABORATOIRES SERVIER
12, place de la Défense
F-92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Date d'expédition *(jour/mois/année)* 02 août 2007 (02.08.2007)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 39519	**AVIS IMPORTANT**

Demande internationale n° PCT/FR2006/000673	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 29 mars 2006 (29.03.2006)	Date de priorité *(jour/mois/année)* 30 mars 2005 (30.03.2005)

Déposant
LES LABORATOIRES SERVIER etc

1. **ATTENTION** : Pour tout office désigné auquel le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 (30 mois à compter de la date de priorité) **ne s'applique pas**, se reporter au formulaire PCT/IB/308(Premier avis) émis antérieurement.

2. Il est notifié par la présente que l'office ou les offices désignés suivants auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique** ont demandé que la communication de la demande internationale, prévue à l'article 20, soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1. Le Bureau international a adressé cette communication à la date indiquée ci-dessous :
05 octobre 2006 (05.10.2006)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)i), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien été effectuée à la date d'expédition indiquée ci-dessus et il ne sera pas exigé du déposant qu'il fournisse une copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

3. Les offices désignés suivants, auxquels le délai selon l'article 22.1) tel qu'il est en vigueur depuis le 1er avril 2002 **s'applique**, n'ont pas demandé, à la date d'expédition du présent avis, que la communication de la demande internationale soit effectuée conformément à la règle 93*bis*.1 :

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, LY, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, SM, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Conformément à la règle 47.1.c-*bis*)ii), ces offices accepteront le présent avis comme preuve déterminante du fait que l'État contractant pour lequel cet office agit en tant qu'office désigné n'exige pas du déposant qu'il fournisse en vertu de l'article 22 une copie de la demande internationale.

4. **DÉLAIS pour l'ouverture de la phase nationale**

Pour le ou les offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus, le délai applicable pour l'ouverture de la phase nationale sera, **sous réserve de ce qui est dit au paragraphe suivant,** de **30 MOIS** à compter de la date de priorité.

En pratique, **des délais autres que celui de 30 mois** continueront de s'appliquer, pour des durées diverses, en ce qui concerne certains offices désignés ou élus mentionnés ci-dessus. Pour obtenir **les mises à jour régulières relatives aux délais applicables** (30 ou 31 mois, ou autre délai), office par office, on se reportera à la *Gazette du PCT*, au bulletin *PCT Newsletter* ainsi qu'aux chapitres nationaux pertinents dans le volume II du *Guide du déposant du PCT*, accessibles sur le site Internet de l'OMPI à l'adresse suivante : http://www.wipo.int/pct/fr/index.html.

Le déposant est **seul responsable** du respect de tous les délais visés ci-dessus.

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur +41 22 338 82 70

Fonctionnaire autorisé
Athina Nickitas-Etienne

courriel : pt04.pct@wipo.int

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

SOLICITUD INTERNACIONAL DE PATENTE.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
5 octobre 2006 (05.10.2006)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/103342 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 295/096 (2006.01) — *A61P 25/24* (2006.01)
C07D 295/135 (2006.01) — *A61P 25/22* (2006.01)
C07D 295/155 (2006.01) — *A61P 25/30* (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01) — *A61P 3/04* (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01) — *A61P 25/08* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) — *A61P 25/18* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/000673

(22) Date de dépôt international : 29 mars 2006 (29.03.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0503071 30 mars 2005 (30.03.2005) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **LES LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **DE NANTEUIL, Guillaume** [FR/FR]; 12, rue du Chemin Vert, F-92150 Suresnes (FR). **PORTEVIN, Bernard** [FR/FR]; 6, rue Frédéric Passy, F-78990 Elancourt (FR). **GLOANEC, Philippe** [FR/FR]; 18, avenue de l'Abreuvoir, F-78160 Marly-le-Roi (FR). **MILLAN, Mark** [—/FR]; 19, rue du Président Wilson, F-78230 Le Pecq (FR). **ORTUNO, Jean-Claude** [FR/FR]; 5, avenue Marcel Hirbec, F-78380 Bois D'Arcy (FR). **MANNOURY LA COUR, Clotilde** [FR/FR]; 21, rue Beaunier, F-75014 Paris (FR). **GOBERT, Alain** [FR/FR]; 3, rue Raymond Queneau, F-92500 Rueil-Malmaison (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

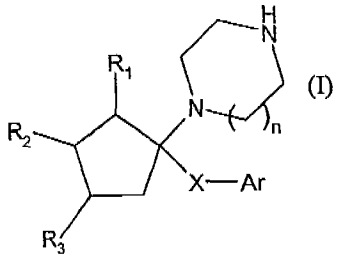
Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: INDANYL-PIPERAZINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES D'INDANYL-PIPERAZINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) **Abstract:** The invention concerns a compound of formula (I), wherein: R_3 represents a hydrogen atom; and R_1 and R_2 form together, with the carbon atoms bearing them, a benzene, naphthalene or quinoline ring, each of said rings being optionally substituted, or R_1 represents a hydrogen atom, and R_2 and R_3 form together, with the atoms bearing them, a benzene, naphthalene or quinoline ring, each of said rings being optionally substituted; n represents 1 or 2; -X- represents a group selected among $-(CH2)_m-O-Ak-$, $-(CH_2)_m-NR_4-Ak-$, $-(CO)-NR_4-Ak-$ and $-(CH_2)_m-NR_4-(CO)-$; m represents an integer between 1 and 6 inclusive; Ak represents an optionally substituted alkylene chain; and R_4 represents a hydrogen atom or an alkyl group; Ar represents an aryl or heteroaryl group; its optical isomers, as well as a pharmaceutically acceptable acid-addition salt thereof. The invention is applicable to medicines.

(57) **Abrégé :** Composé de formule (I) : dans laquelle : R3 représente un atome d'hydrogène, et R1 et R2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué, ou bien R1 représente un atome d'hydrogène, et R2 et R3 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué, n représente 1 ou 2, -X- représente un groupement choisi parmi -(CH2)m-O-Ak-, -(CH2)m-NR4-Ak-, - (CO)-NR4-Ak- et -(CH2VNR4-(CO)-, m représente un entier compris entre 1 et 6 inclus, Ak représente une chaîne alkylène éventuellement substituée, et R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Médicaments.

WO 2006/103342 A2

306
305

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES D'INDANYL-PIPERAZINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés d'indanyl-pipérazines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent, ainsi que leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de recapture de la sérotonine et antagonistes NK_1.

Les composés de la présente invention agissent comme inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

A ce titre, ils sont utiles dans le traitement des états dépressifs (Goodnick and Goldstein, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Cheer and Goa, *Drugs* 2001, 61:81-110; MacQueen et al, *CNS Drug Rev* 2001, 7:1-24; Wagstaff et al, *Drugs* 2002, 62:655-703), des états anxieux tels que l'anxiété généralisée, les attaques de paniques et les phobies (Feighner, *J Clin Psychiatry* 1999, 60 (Suppl 22):18-22; Bakker et al, *Int clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2):S25-S30; Davidson, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (suppl 1):S13-S17; Schneier, *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (Suppl 1):43-48), l'impact néfaste du stress tantôt psychologique (Marona-Lewicka and Nichols, *Stress* 1997, 2:91-100; Mar et al, *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 73:703-712; Will et al, *Mol Psychiatry* 2003, 8:925-932; Ballenger, *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1696-1707), tantôt neurotoxique (Malberg and Duman, *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:1562-1571; Santarelli et al, *Science* 2003, 301:805-809; Czeh et al, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79; Malberg and Schechter, *Curr Pharm Des* 2005, 11:145-155), des états impulsifs tels que les "TOC", ou troubles de comportement obsessionnel-compulsif (Njung'e and Handley, *Br J Pharmacol* 1991, 104:105-112; Ichimaru et al, *Jpn J Pharmacol* 1995, 68:65-70; Pigott and Seay, *J Clin Psychiatry* 1999, 60:101-106; Vythilingum et al, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2)S7-S13), des états agressifs (Knutson et al, *Am J Psychiatry* 1998, 155:373-379; Lanctot et al, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; New et al, *Psychopharmacology* 2004, 176:451-458), de l'obésité et des troubles de l'appétit tels que la boulimie (Proietto et al, *Expert Opin Investig Drugs* 2000, 9:1317-1326; Ljung et al, *J Intern Med* 2001, 250:219-224; Appolinario et al, *CNS Drugs* 2004, 18:629-651; Appolinario and McElroy, *Curr Drug Targets* 2004, 5:301-307), des états douloureux (Aragona et al, *Eur J Pain* 2005, 9:33-38; Millan et al, *Neuropharmacology*

2002, 42:677-684; Duman et al, *J Pharmacol Sci* 2004, 94:161-165; Otsuka et al, *J Anesth* 2004, 15:154-158); en rapport avec ces éléments, des troubles de comportements et de dégénération neuronale liées à la démence et d'autres maladies du vieillissement (Lyketos et al, *Am J Psychiatry* 2000, 157:1686-1689; Lanctot et al, *J Neuropsyhiatry Clin Neurosci* 2001, 13:5-21; Lanctot et al, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; Pollock et al, *Am J Psychiatry* 2002, 159:460-465).

De plus, les composés de la présente invention sont également actifs comme antagonistes de neurokinine NK_1.

A ce titre, ils sont également utiles dans le traitement des états dépressifs (Rupniak et al, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Rupniak et al, *Neuropharmacology* 2003, 44:516-523; Kramer et al, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392; Dableh et al, *Eur J Pharmacol* 2005, 507:99-105), des états anxieux tels que l'anxiété généralisée, les attaques de paniques et les phobies (Rupniak et al, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Santarelli et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:1912-1927; Varty et al, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:371-379; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177), de l'impact néfaste du stress, tantôt psychologique (Ballard et al, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177; Spooren et al, *Eur J Pharmacol* 2002, 435:161-170; Steinberg et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188), tantôt neurotoxique (Van der Hart et al, *Mol Psychiatry* 2002, 7:933-941; Morcuende et al, *Eur J Neurosci* 2003, 18:1828-1836; Guest et al, *Brain Res* 2004, 1002:1-10; Czeh et al, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79), des états impulsifs tels que les troubles du comportement obsessionnel-compulsif (Culman et al, *Br J Pharmacol* 1995, 114:1310-1316; Tschöpe et al, *Br J Pharmacol* 1992, 107:750-755; Rupniak et al, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Millan et al, *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684), des états agressifs (Siegel and Schubert, *Rev Neurosci* 1995, 6:47-61; De Felipe et al, *Nature* 1998, 392:394-397; Rupniak et al, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508), mais aussi de l'abus de drogue (Murtra et al, *Nature* 2000, 405:180-183; Ripley et al, *Neuropharmacology* 2002, 43:1258-1268; Gadd et al, *J Neurosci* 2003, 23:8271-8280), des états psychotiques (Zachrisson et al, *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, 10:355-363) et de l'induction des effets moteurs extrapyramidaux par les antipsychotiques (Anderson et al, *J*

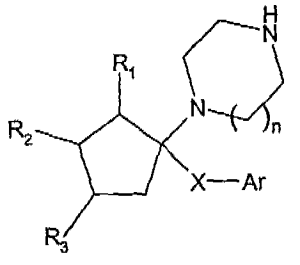
Pharmacol Exp Ther 1995, 274:928-936, Steinberg et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188), des dysfonctions sexuelles (Priest et al, *Brain Res Mol Brain Res* 1995, 28:61-71; Daniels et al, *Neurosci Lett* 2003, 338:111-114; Kramer et al, *Science* 1998, 281 :1640-1644; Kramer et al, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392), des perturbations des rythmes chronobiologiques tels que les rythmes circadiens (Shibata et al *Brain Res* 1992, 597:257-263; Challet et al, *Brain Res* 1998, 800:32-39; Challet et al *Neuropharmacology* 2001, 40:408-415; Gannon et al, *Neuropharmacology*, in press), de la douleur (Seguin et al, *Pain* 1995, 61:325-343; De Felipe et al, *Nature* 1998, 392:394-397; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312) et/ou l'inflammation (Seabrook et al, *Eur J Pharmacol* 1996, 317:129-135; Holzer, *Digestion* 1998, 59:269-283; Joos and Pauwels, *Curr Opin Pharmacol* 2001, 1:235-241; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312), de la nausée et d'autres troubles gastro-intestinaux (McAllister and Pratt *Eur J Pharmacol* 1998, 353:141-148; Gardner et al, *Regulatory Peptides* 1996, 65:45-53; Patel and Lindley, *Expert Opin. Pharmacother* 2003, 4:2279-2296; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312); et en rapport avec ces éléments, des troubles de comportements et de dégénération neuronale liés à la démence et d'autres maladies du vieillissement (Raffa, *Neurosci Biobehav Rev* 1998, 22:789-813).

Les composés actifs à la fois sur les récepteurs NK_1 et sur les sites de recapture de la sérotonine (5-HT) posséderaient des mécanismes complémentaires et synergiques pour contrôler les états impulsifs, agressifs, douloureux et surtout dépressifs. De plus, il a été montré qu'un blocage des récepteurs NK_1 potentialise l'influence des inhibiteurs de recapture de la 5-HT sur la transmission sérotoninergique : de ce fait, de tels composés devraient induire des effets antidépresseurs plus rapides et plus robustes (Guiard et al, *J Neurochem* 2004, 89:54-63; Froger et al, *J Neurosci* 2001, 21:8188-8197). Par ailleurs, les effets anxiolytiques rapides des antagonistes NK_1 seraient complémentaires des effets anxiolytiques des inhibiteurs de recapture de la 5-HT qui s'expriment après un traitement à long terme. Quant aux effets anxiogènes provoqués par la 5-HT en début de traitement (Bagdy et al, *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, 4:399-408), ils devraient être prévenus par les propriétés antagonistes NK_1 (Ballard et al, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak et al, *Neuropharmacology* 2003, 44:516-523). En ce qui concerne les autres effets indésirables liés au blocage de recapture de la 5-HT, comme les effets émétisants

(Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Edwards and Anderson, *Drugs* 1999, 57:507-533; Waugh and Goa, *CNS Drugs* 2003, 17:343-362) et l'induction de dysfonctions sexuelles (Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Montgomery et al, *J Affect disord* 2002, 69:119-140; Hirschfeld, *J Clin Psychiatry* 2003, 64 (Suppl 18):20-24), les antagonistes NK_1 pourraient également s'y opposer.

Par conséquent, les composés à la fois antagonistes NK_1 *et* inhibiteurs de recapture de la sérotonine devraient présenter des avantages thérapeutiques par rapport aux composés n'interagissant qu'avec l'une ou l'autre de ces deux cibles.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- R_3 représente un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, préférentiellement un cycle benzène, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi hydrogène, halogène et alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

  ou bien R_1 représente un atome d'hydrogène, et R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, préférentiellement un cycle benzène, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi

hydrogène, halogène et alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- n représente 1 ou 2,

- -X- représente un groupement choisi parmi $-(CH_2)_m$-O-Ak-, $-(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- et $-(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

  m représente un entier compris entre 1 et 6 inclus, Ak représente une chaîne alkylène C_1-C_6 linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement hydroxy, et R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

- Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

leurs isomères optiques, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Par isomères optiques, on entend les énantiomères et diastéréoisomères.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

Par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle ou naphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, alkoxy C_1-C_6 linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano et trihalogénoalkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié.

Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou

soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, alkoxy C_1-C_6 linéaire ou ramifié, hydroxy, et trihalogénoalkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié.

Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle et pyridyle.

n représente préférentiellement 1.

m représente préférentiellement 1.

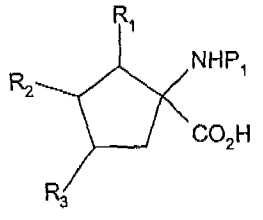
Ar représente préférentiellement un groupement aryle.

Les composés préférés selon l'invention sont :

- la 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[2-(3,5-diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-benzyl-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-[3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-difluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

- le N-(3,5-dichlorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la (1RS)-1-[1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3-chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- et la 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

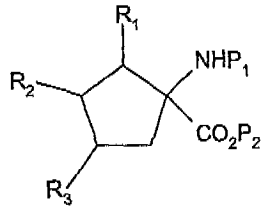
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) à partir du composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), et P_1 représente un groupement protecteur de la fonction amine,

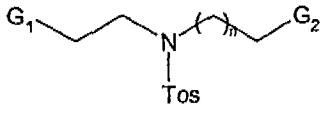
dont on protège la fonction acide, pour conduire au composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et P_1 sont tels que définis précédemment, et P_2 représente un groupement protecteur de la fonction acide qui est différent de P_1,

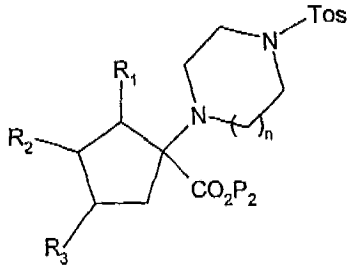
dont on déprotège la fonction amine avant de le mettre en réaction avec le composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle G_1 et G_2 représentent chacun un atome d'halogène ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, Tos représente le groupement para-toluènesulfonyle, et n est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (V) :

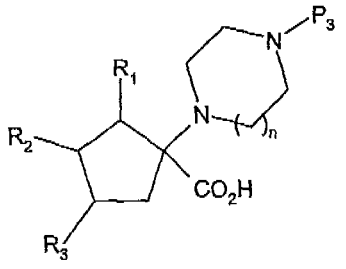


(V)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, P_2, n et Tos sont tels que définis précédemment,

dont on clive le groupement para-toluènesulfonyle,

déprotège la fonction acide, puis protège la fonction amine, pour conduire au composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et n sont tels que définis précédemment, et P_3 représente un groupement protecteur de la fonction amine,

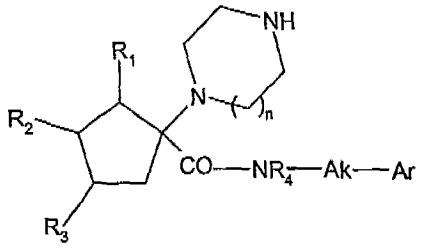
- composé de formule (VI) que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels X représente $-(CO)-NR_4-Ak-$ ou $-CH_2-NR_4-Ak$, avec un composé de formule (VII) :

$$HNR_4\text{-}Ak\text{-}Ar \qquad (VII)$$

dans laquelle R_4, Ak et Ar sont tels que définis dans la formule (I),

en présence d'un ou plusieurs agents de couplage,

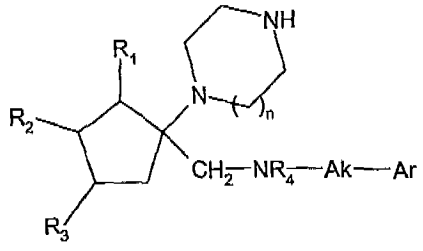
pour conduire, après déprotection de l'amine cyclique, aux composés de formule (Ia), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-(CO)-NR_4-Ak$:



(Ia)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4 et Ak sont tels que définis précédemment, et Ar est tel que défini dans la formule (I),

que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (Ib), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-CH_2-NR_4-Ak$, avec un agent réducteur, pour conduire aux composés de formule (Ib) :

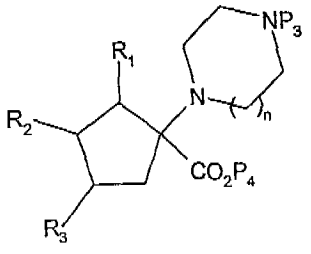


(Ib)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak et Ar sont tels que définis précédemment,

- ou bien composé de formule (VI) que l'on estérifie, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-CH_2-OAk-$ ou $-CH_2-NR_4-(CO)-$,

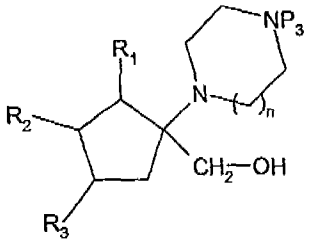
pour conduire au composé de formule (VIII) :



(VIII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et P_3 sont tels que définis précédemment, et P_4 représente un groupement benzyle ou alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

que l'on met en présence d'un agent réducteur, pour conduire à l'alcool de formule (IX) :



(IX)

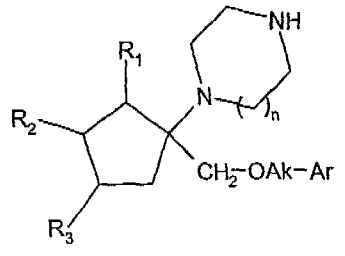
dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et P_3 sont tels que définis précédemment,

alcool de formule (IX) que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (Ic), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente le groupement -CH_2-O-Ak-, avec un composé de formule (X) :

Hal-Ak-Ar (X)

dans laquelle Ak et Ar sont tels que définis dans la formule (I), et Hal représente un atome d'halogène,

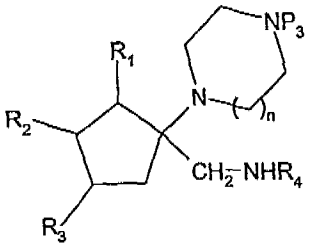
pour conduire après déprotection de l'amine cyclique aux composés de formule (Ic) :



(Ic) .

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ak et Ar sont tels que définis précédemment,

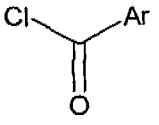
ou alcool de formule (IX) que l'on transforme par des réactions classiques de la chimie organique, en amine de formule (XI) :



(XI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4, et P_3 sont tels que définis précédemment,

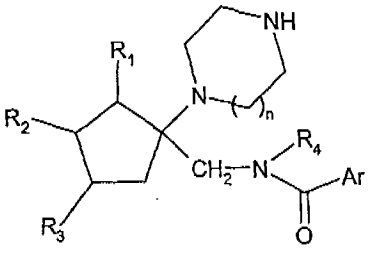
que l'on met en réaction avec un composé de formule (XII) :



(XII)

dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire, après déprotection de l'amine cyclique, aux composés de formule (Id), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-CH_2-NR_4-(CO)-$:



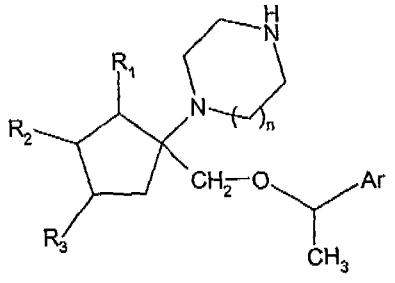
(Id)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4 et Ar sont tels que définis précédemment,

composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) et (Id) que l'on purifie selon une technique classique de purification, dont on sépare, lorsqu'on le souhaite, les isomères optiques, et que l'on

transforme, lorsqu'on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (Ie), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente le groupement de formule $-CH_2O-CH(CH_3)-$:



(Ie)

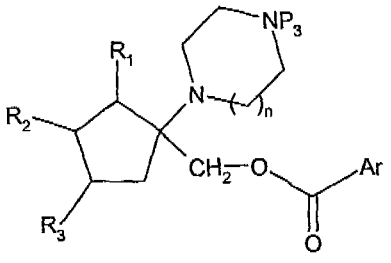
dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et Ar sont tels que définis précédemment,

peuvent également être obtenus par condensation du composé de formule (IX) avec le composé de formule (XIII) :

$$Ar\text{-}CO_2H \qquad (XIII)$$

dans laquelle Ar est tel que défini précédemment,

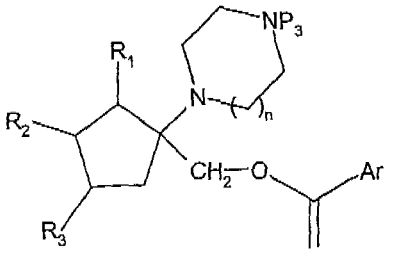
pour conduire au composé de formule (XIV) :



(XIV)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ar et P_3 sont tels que définis précédemment,

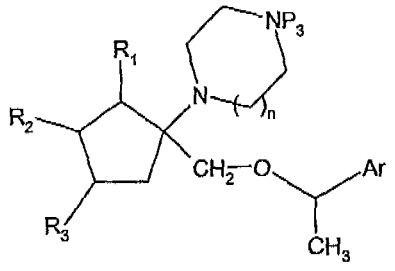
que l'on met en réaction avec du bis(cyclopentadiényl)diméthyltitane, pour conduire au composé de formule (XV) :



(XV)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ar et P_3 sont tels que définis précédemment,

que l'on hydrogène, pour conduire au composé de formule (XVI) :



(XVI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ar et P_3 sont tels que définis précédemment,

dont on déprotège l'amine, pour conduire au composé de formule (Ie),
dont on sépare, lorsqu'on le souhaite, les isomères optiques, et que l'on transforme, lorsqu'on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de la présente invention sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des antagonistes NK_1. Ils sont utiles, en tant que médicament, pour le traitement des états dépressifs, des états anxieux, des troubles impulsifs, des comportements agressifs, de l'abus de drogue, de l'obésité et des troubles de l'appétit, de la douleur et l'inflammation, des démences, des états psychotiques, des perturbations des rythmes chronobiologiques, de la nausée et des troubles gastro-intestinaux.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule (I), ou son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 0,5 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus. Les différentes préparations conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles pour la préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse).

Par composé de configuration (1α), on entend composé choisi parmi les composés de configurations absolues (1R) et (1S), étant entendu que lorsque le composé (1α) représente le composé de configuration (1R), alors le composé (1β) représente l'autre énantiomère.

Par composé de configuration (1α'), on entend composé choisi parmi les composés de configurations absolues (1R) et (1S), étant entendu que lorsque le composé (1α') représente le composé de configuration (1R), alors le composé (1β') représente l'autre énantiomère.

Par composé de configuration (1RS), on entend mélange racémique des 2 énantiomères de configurations absolues (1R) et (1S).

PREPARATION 1 : Acide (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.

Stade A : (1RS)-1-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-1-indanecarboxylate de benzyle.

A 0,140 mole d'acide 1-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-1-indanecarboxylique sont ajoutés 750 ml de diméthylformamide, puis 0,147 mole de carbonate de césium. On agite ensuite pendant 2h30 à température ambiante, puis on coule goutte à goutte en 1/2h 0,145 mole de bromure de benzyle en solution dans 150 ml de diméthylformamide et agite 20h à température ambiante.

On filtre les sels minéraux et évapore le solvant. Le résidu est redissout dans de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est séchée puis évaporée, pour conduire au produit attendu.

IR ν: 3284 nm^{-1} –NH

1735-1672 cm^{-1} >C=0

Stade B* : *(1RS)-1-Amino-1-indanecarboxylate de benzyle, chlorhydrate.

0,471 Mole du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés à 2 l d'acétate d'éthyle. On fait passer sous agitation pendant 1h15 un courant d'acide chlorhydrique gaz puis continue l'agitation 20h à température ambiante. Par évaporation de l'acétate d'éthyle, on obtient le produit attendu.

IR ν: 1741 cm^{-1} >C=0

Stade C* : *(1RS)-1-[4-(Paratoluènesulfonyl)1-pipérazinyl]-1- indanecarboxylate de benzyle.

A 0,235 mole du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 750 ml de diméthylformamide, 750 ml de diisopropyléthylamine et 0,235 mole de *N, N* bis (2-chloroéthyl) paratoluène sulfonamide. On porte 48h au reflux puis évapore les solvants. Le résidu est dissout dans de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange chlorure de méthylène – acétate d'éthyle 98-2, pour conduire au produit attendu.

IR	ν	C=O	1728 cm^{-1}
		SO_2 asymétrique	1348 cm^{-1}
		SO_2 symétrique	1164 cm^{-1}

Stade D : Acide (1RS)-1-[4-(paratoluènesulfonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.

A 0,181 mole du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 620 ml de dioxanne, puis 620 ml de soude 1N et 360 ml d'eau. On porte 20h au reflux, puis évapore le dioxanne. On neutralise par addition de 620 ml d'acide chlorhydrique 1N puis extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est cristallisé dans de l'éther éthylique puis filtré, pour conduire au produit attendu.

IR ν OH 1800-3000 cm^{-1}

C=O 1706 cm^{-1}

C=O 1596 cm^{-1}

SO_2 1348-1165 cm^{-1}

CH... 772-732 cm^{-1}

Stade E : Acide (1RS)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxylique, dibromhydrate.

A 100 ml d'une solution 30% d'acide bromhydrique dans l'acide acétique sont ajoutés 40 ml d'acide acétique, 12,5 mmoles de naphtalène et 12,5 mmoles du composé obtenu au stade précédent. On porte 1h au reflux puis concentre. Le résidu est repris à l'eau, la phase aqueuse lavée à l'acétate d'éthyle puis évaporée. Le résidu solide est lavé à l'acétonitrile puis séché, pour conduire au produit attendu.

IR ν C=O 1740 cm^{-1}

Stade F : Acide (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.

A 9,26 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 40 ml de dioxanne et 37 ml de soude 1N. A la solution obtenue, on ajoute goutte à goutte à température ambiante une solution de 10,2 mmoles de diterbutyl dicarbonate dans 100 ml de dioxanne. On agite 5h, puis évapore le dioxanne. On amène à pH= 4-5 par de l'acide chlorhydrique 1 N, sature par du chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et évaporée, pour conduire au produit attendu.

IR ν OH 2200-2300 cm^{-1}

C=O 1624-1731 cm^{-1}

PREPARATION 2 : Acide 2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2-indanecarboxylique.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation 1, en remplaçant, au stade A, l'acide 1-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-1-indanecarboxylique par l'acide 2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-2-indanecarboxylique, et le bromure de benzyle par le 1-bromoéthane.

EXEMPLE 1 : 1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylate de benzyle.

A 63,5 mmoles du composé de la préparation 1 sont ajoutés 550 ml de diméthylformamide et 66 mmoles de carbonate de césium; on agite 2h à température ambiante puis ajoute goutte à goutte en ½ h une solution de 65,7 mmoles de bromure de benzyle dans 50 ml de diméthylformamide. On continue l'agitation 20h à température ambiante puis évapore le solvant. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle; la phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée, pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore.

Stade B : (1RS)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.

A 250 ml de tétrahydrofurane et 63,2 mmoles d'hydrure de lithium et d'aluminium, est ajoutée en 1h15, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 20°C, une solution de 57,5 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 550 ml de tétrahydrofurane. Après l'addition, on continue l'agitation 1/2h à 20°C, puis hydrolyse par 50 ml d'isopropanol, suivis de 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On filtre et évapore le filtrat, et le résidu, redissout dans de l'acétate d'éthyle, est lavé à l'eau. La phase organique séchée et évaporée conduit au produit attendu.

IR ν OH 3440 cm^{-1}

C=O 1691 cm^{-1}

Stade C : ***4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine.***

A 30 ml de diméthylformamide et 5,4 mmoles d'hydrure de sodium 95% est ajoutée en 10 minutes une solution de 3,6 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 50 ml de diméthylformamide. On porte 1/2h à 50-60°C puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute 0,36 mmole d'iodure de tétrabutylammonium puis, en 10 mn, une solution de 5,4 mmoles de bromure de 3,5-dibromobenzyle dans 30 ml de diméthylformamide. On continue l'agitation 20 h à température ambiante.

On évapore solvant, puis redissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau et par une solution de chlorure de sodium. La phase organique est séchée et évaporée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2-AcOEt 90-10), pour conduire au produit attendu.

IR ν C=O 1688 cm^{-1}

Stade D : ***1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.***

A 2,75 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 30 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés 15 ml d'une solution 1N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne. Après 20 h d'agitation à température ambiante, le précipité obtenu est filtré et lavé à l'acétate d'éthyle, puis redissout dans l'eau. Après évaporation et séchage, on obtient le produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*45,60*	*4,74*	*5,06*	*12,82*
Trouvé	*45,95*	*4,80*	*5,12*	*13,16*

EXEMPLE 2 : 1-[(1RS)-1-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'Exemple 1, en remplaçant au stade C le bromure de 3,5-dibromobenzyle par le bromure de 3,5-diméthylbenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*65,24*	*7,62*	*6,62*	*16,75*
Trouvé	*65,71*	*7,49*	*6,53*	*16,46*

EXEMPLE 3 : 1-[2-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : 2-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2-hydroxyméthyl-indane.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A et B de l'Exemple 1, en remplaçant au stade A le composé de la préparation 1 par le composé de la préparation 2.

Stade B : 1-[2-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C et D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A précédent et de bromure de 3,5-diméthylbenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*65,24*	*7,62*	*6,62*	*16,75*
Trouvé	*65,92*	*7,52*	*6,64*	*16,91*

EXEMPLE 4 : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

A 2 mmoles du composé de la préparation 1 sont ajoutés 50 ml de diméthylformamide, 2 mmoles de 3,5-dibromobenzylamine, 2 mmoles de 1-hydroxybenzotriazole et 2 mmoles de dicyclohexylcarbodiimide. On agite 20h à température ambiante puis évapore. Le résidu est ensuite repris à l'acétate d'éthyle. On élimine par filtration la dicyclohexylurée formée, puis lave la phase organique par une solution saturée de bicarbonate de sodium, suivie d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après séchage, évaporation et purification par chromatographie sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2-AcOEt 95-5), on obtient le produit attendu.

IR ν NH 3347 cm^{-1}

C=O 1668 cm^{-1}

Stade B : ***(1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.***

A 1,6 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 30ml d'acétate d'éthyle, sont ajoutés 15 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne, puis le milieu réactionnel est agité 20h à température ambiante. Le précipité obtenu est filtré, puis redissout dans 5 ml d'eau.

Après évaporation de l'eau et séchage, on obtient le produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*44,55*	*4,45*	*7,42*	*12,52*
Trouvé	*44,92*	*4,61*	*7,44*	*11,54*

EXEMPLE 5 : N-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 4 à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,44*	*4,63*	*7,72*	*11,88*

Trouvé	*51,42*	*4,73*	*7,71*	*10,82*

EXEMPLE 6 : [3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-N-{[2-(1-pipérazinyl-indan-2-yl]-méthyl}-méthanamine, trichlorhydrate.

A 3 mmoles du composé de l'exemple 5 en solution dans 80 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés sous azote et en 20 mn, 30 mmoles d'une solution 2N de borane diméthylsulfure dans le tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 18h, puis ramené à température ambiante. On ajoute alors au goutte à goutte 50 ml d'acide chlorhydrique 4N, puis on porte à nouveau à reflux pendant 20h, avant d'évaporer les solvants, alcaliniser par de la soude et extraire le mélange réactionnel à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée puis évaporée. Après purification par chromatographie, salification par de l'acide chlorhydrique et évaporation, on obtient après séchage le produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*49,69*	*5,02*	*7,56*	*17,22*
Trouvé	*49,77*	*5,01*	*7,38*	*17,37*

EXEMPLE 7 : N-Benzyl N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4 à partir du composé de la préparation 2 et de N-benzyl-N-méthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,66*	*6,99*	*9,95*	*15,37*
Trouvé	*63,64*	*6,71*	*10,24*	*15,86*

EXEMPLE 8 : 1-[(1α)-1-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne chirale HPLC du composé de l'exemple 2.

EXEMPLE 9 : 1-[(1β)-1-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères obtenus par séparation sur colonne chirale HPLC du composé de l'exemple 2.

EXEMPLE 10 : (1RS)-N-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 3,5-bis(trifluorométhyl)benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*50,75*	*4,63*	*7,72*	*13,03*
Trouvé	*51,08*	*4,86*	*7,79*	*13,45*

EXEMPLE 11 : (1RS)-N-Benzyl-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,27*	*6,86*	*9,73*	*17,91*

EXEMPLE 12 : 1-[2-(Biphényl-4-ylméthoxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de biphényl-4-ylméthyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*68,78*	*6,84*	*5,94*	*15,04*
Trouvé	*69,38*	*7,09*	*5,99*	*15,03*

EXEMPLE 13 : 1-[2-(3,5-Diméthoxy-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-diméthoxybenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*60,66*	*7,08*	*6,15*	*15,57*
Trouvé	*60,96*	*7,30*	*6,07*	*15,71*

EXEMPLE 14 : 1-[2-(3,5-Dichloro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-dichlorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Trouvé	*54,08*	*5,31*	*6,12*	*30,15*

EXEMPLE 15 : 1-[2-(3,4-Dichloro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la

préparation 2 et de bromure de 3,4-dichlorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Trouvé	*53,99*	*5,46*	*6,03*	*29,99*

EXEMPLE 16 : 1-[2-(3,5-Dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-dibromobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,60*	*4,74*	*5,06*	*12,82*
Trouvé	*45,48*	*4,83*	*5,03*	*12,79*

EXEMPLE 17 : 1-[2-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl]-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,99*	*4,93*	*5,27*	*13,34*
Trouvé	*52,48*	*5,05*	*5,34*	*13,12*

EXEMPLE 18 : (1RS)-N-Benzyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4 en remplaçant, au stade A, la 3,5-dibromobenzylamine par la benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*61,77*	*6,66*	*10,29*	*17,36*
Trouvé	*61,63*	*7,06*	*10,24*	*17,38*

EXEMPLE 19 : 1-[2-(Naphtalén-2-ylméthoxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de naphtalén-2-yl méthyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*67,41*	*6,79*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*66,99*	*7,18*	*6,29*	*15,69*

EXEMPLE 20 : (1RS)-N-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-bis(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*51,40*	*4,85*	*7,48*	*11,77*

EXEMPLE 21 : N-(3,5-Dichlorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Trouvé	*53,30*	*5,34*	*9,00*	*28,89*

EXEMPLE 22 : (1α)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de (1S)-1-phénéthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,69*	*7,21*	*9,85*	*16,54*

EXEMPLE 23 : (1β)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 22.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,57*	*7,08*	*9,90*	*16,32*

EXEMPLE 24 : (1α)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de (1R)-1-phénéthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,69*	*7,21*	*9,85*	*16,54*

EXEMPLE 25 : (1β)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 24.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,71*	*7,25*	*9,92*	*16,27*

EXEMPLE 26 : (1RS)-N-(2-Phénéthyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4 en remplaçant, au stade A, la 3,5-dibromobenzylamine par la 2-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,34*	*7,17*	*9,83*	*16,65*

EXEMPLE 27 : (1RS)-N-(3,4-Dichlorobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4 en remplaçant, au stade A, la 3,5-dibromobenzylamine par la 3,4-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Trouvé	*53,26*	*5,52*	*8,83*	*28,98*

EXEMPLE 28 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(3-pyridylméthyl)-2-indanecarboxamide, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-pyridylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Trouvé	*53,94*	*6,20*	*12,30*	*23,76*

EXEMPLE 29 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(2-thiénylméthyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-thiénylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Trouvé	*54,96*	*6,07*	*10,75*	*7,53*	*16,56*

EXEMPLE 30 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-[4-(trifluorométhyl)-benzyl]-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Trouvé	*55,13*	*5,43*	*8,93*	*14,98*

EXEMPLE 31 : N-(2-Phénéthyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*63,42*	*6,91*	*10,06*	*16,63*

EXEMPLE 32 : N-(1-Naphtyl-méthyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 1-naphtylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*65,50*	*6,38*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*65,86*	*6,52*	*9,83*	*14,72*

EXEMPLE 33 : (1RS)-N-(2,4-Dichlorobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 2,4-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Trouvé	*53,69*	*5,31*	*8,84*	*30,27*

EXEMPLE 34 : (1RS)-1-(1-Pipérazinyl)-N-(3-thiénylméthyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 3-thiénylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Trouvé	*55,68*	*6,33*	*10,28*	*7,62*	*17,79*

EXEMPLE 35 : (1RS)-1-(1-Pipérazinyl)-N-(2-thiénylméthyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 2-thiénylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Trouvé	*55,73*	*6,35*	*10,30*	*7,76*	*17,49*

EXEMPLE 36 : (1RS)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*66,94*	*6,45*	*8,67*	*14,64*
Trouvé	*66,26*	*6,41*	*8,57*	*14,09*

EXEMPLE 37 : N-(Biphényl-4-ylméthyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de biphényl-4-ylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*66,94*	*6,45*	*8,67*	*14,64*
Trouvé	*66,26*	*6,41*	*8,57*	*14,09*

EXEMPLE 38 : N-(3,5-Diméthylbenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,50*	*7,28*	*10,23*	*16,19*

EXEMPLE 39 : N-[(1R)-1-Phénéthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1R)-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,49*	*7,03*	*10,44*	*16,97*

EXEMPLE 40 : N-[(1S)-1-Phénéthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1S)-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,83*	*7,10*	*10,34*	*16,19*

EXEMPLE 41 : (1RS)-N-(2-Méthoxybenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de 2-méthoxybenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Trouvé	*59,71*	*6,91*	*9,41*	*15,88*

EXEMPLE 42 : (1RS)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de 3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*62,89*	*7,53*	*9,44*	*16,06*

EXEMPLE 43 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(3-thiénylméthyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-thiénylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Trouvé	*55,34*	*6,53*	*9,93*	*7,96*	*17,70*

EXEMPLE 44 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,76*	*5,67*	*9,46*	*15,96*
Trouvé	*57,26*	*5,74*	*9,45*	*15,41*

EXEMPLE 45 : N-(4-Méthoxybenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-méthoxybenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Trouvé	*59,45*	*6,79*	*10,41*	*16,36*

EXEMPLE 46 : N-(4-Bromobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-bromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Trouvé	*52,30*	*5,36*	*8,90*	*13,95*

EXEMPLE 47 : N-(3-Bromobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-bromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Trouvé	*52,08*	*5,60*	*8,84*	*14,43*

EXEMPLE 48 : N-(4-Chlorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-chlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*56,96*	*5,92*	*9,49*	*24,02*
Trouvé	*57,22*	*6,03*	*9,46*	*24,07*

EXEMPLE 49 : N-Benzyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*61,77*	*6,66*	*10,29*	*17,36*
Trouvé	*61,09*	*6,74*	*10,24*	*16,80*

EXEMPLE 50 : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-dibromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,11*	*4,73*	*7,14*	*12,96*

EXEMPLE 51 : (1RS)-1-[1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,99*	*4,93*	*5,27*	*13,34*
Trouvé	*52,31*	*4,77*	*5,28*	*13,54*

EXEMPLE 52 : 1-[(1RS)-1-(3,5-Dichloro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3,5-dichlorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Trouvé	*54,97*	*5,81*	*6,00*	*29,88*

EXEMPLE 53 : 1-[(1RS)-1-(3-(Trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3-(trifluorométhyl)-benzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,03*	*5,87*	*6,05*	*15,30*
Trouvé	*56,75*	*6,33*	*5,81*	*15,16*

EXEMPLE 54 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(2-pyridylméthyl)-2-indanecarboxamide, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-pyridylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Trouvé	*52,54*	*6,13*	*12,00*	*23,85*

EXEMPLE 55 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(3-pyridylméthyl)-2-indanecarboxamide, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-pyridylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Trouvé	*53,92*	*5,94*	*12,43*	*24,62*

EXEMPLE 56 : N-(2-Bromobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-bromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Trouvé	*52,54*	*5,33*	*8,66*	*13,77*

EXEMPLE 57 : N-(4-Fluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,16*	*6,15*	*9,86*	*16,63*
Trouvé	*58,93*	*6,04*	*9,69*	*16,81*

EXEMPLE 58 : N-(4-Méthylbenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-méthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,15*	*6,60*	*9,78*	*17,06*

EXEMPLE 59 : N-(3,5-Dibromobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-dibromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*44,55*	*4,45*	*7,42*	*12,52*
Trouvé	*44,53*	*4,76*	*7,35*	*12,22*

EXEMPLE 60 : N-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-bis(trifluorométhyl)benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,37*	*4,94*	*7,78*	*9,84*
Trouvé	*53,21*	*5,15*	*7,63*	*9,78*

EXEMPLE 61 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-[4-(trifluorométhyl)-benzyl]-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Trouvé	*55,24*	*5,32*	*8,62*	*14,70*

EXEMPLE 62 : N-(2-Naphtylméthyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-naphtylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*65,50*	*6,38*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*66,04*	*6,22*	*9,00*	*15,29*

EXEMPLE 63 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,76*	*5,67*	*9,46*	*15,96*
Trouvé	*56,87*	*5,81*	*9,49*	*15,99*

EXEMPLE 64 : (1RS)-1-[1-(3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,89*	*5,44*	*5,82*	*14,73*
Trouvé	*54,78*	*5,58*	*5,79*	*14,65*

EXEMPLE 65 : (1RS)-1-(1-Pipérazinyl)-N-[3-(trifluorométhyl)-benzyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de 3-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Trouvé	*56,07*	*5,78*	*8,79*	*14,73*

EXEMPLE 66 : (1RS)-1-(1-Pipérazinyl)-N-méthyl-N-[3-(trifluorométhyl)-benzyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,33*	*5,76*	*8,57*	*14,46*
Trouvé	*56,10*	*5,78*	*8,47*	*14,72*

EXEMPLE 67 : N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,52*	*5,50*	*8,68*	*27,84*

EXEMPLE 68 : (1RS)-N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,73*	*6,29*	*9,06*	*15,71*

EXEMPLE 69 : (1RS)-N-[3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,34*	*5,35*	*8,27*	*13,95*
Trouvé	*53,78*	*5,68*	*8,11*	*14,83*

EXEMPLE 70 : (1RS)-1-[1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Trouvé	*58,36*	*6,04*	*6,49*	*16,30*

EXEMPLE 71 : N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-dibromobenzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 506,0

EXEMPLE 72 : N-[3-(Trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 418,2

EXEMPLE 73 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-difluorobenzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 386,2

EXEMPLE 74 : N-(3,5-Diméthylbenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-diméthylbenzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 378,3

EXEMPLE 75 : N-Benzyl-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'exemple 7.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 336,2

EXEMPLE 76 : N-[3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,45*	*5,10*	*8,50*	*14,34*
Trouvé	*53,55*	*5,29*	*8,73*	*13,74*

EXEMPLE 77 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 73.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,95*	*6,29*	*8,74*	*22,12*
Trouvé	*54,98*	*6,49*	*8,51*	*22,00*

EXEMPLE 78 : N-3,5-(Diméthylbenzyl)-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 74.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 364,3

EXEMPLE 79 : N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 67.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 404,2

EXEMPLE 80 : N-[3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 436,2

EXEMPLE 81 : N-[3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 80.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,88*	*5,91*	*8,50*	*14,34*
Trouvé	*55,50*	*6,32*	*7,98*	*14,47*

EXEMPLE 82 : N-[3-(Trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 72.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,99*	*6,35*	*8,82*	*14,88*
Trouvé	*57,60*	*6,70*	*8,59*	*14,33*

EXEMPLE 83 : N-[3,5-Bis-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 60.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,95*	*5,37*	*7,72*	*13,02*
Trouvé	*52,87*	*5,80*	*7,42*	*12,74*

EXEMPLE 84 : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-éthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-éthyl-3,5-dibromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Trouvé	*46,42*	*5,16*	*6,96*	*11,59*

EXEMPLE 85 : (1RS)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,22*	*5,61*	*8,67*	*29,81*

EXEMPLE 86 : (1α)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylate de benzyle.

Le produit attendu est le premier des énantiomères obtenus par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade A de l'Exemple 1.

Stade B : Acide (1α)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de la préparation 1, à partir du composé du stade A précédent.

Stade C : (1α)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé du stade B précédent et de 3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*62,93*	*7,30*	*9,50*	*16,40*

EXEMPLE 87 : (1β)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : Acide (1β)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de la préparation 1, à partir du deuxième des énantiomères séparés au stade A de l'Exemple 86.

Stade B : (1β)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé du stade A précédent et de 3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,46*	*7,24*	*9,61*	*16,77*

EXEMPLE 88 : N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 71.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 492,1

EXEMPLE 89 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*63,16*	*7,59*	*9,09*	*15,93*

EXEMPLE 90 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 89.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*64,35*	*7,60*	*9,39*	*15,45*

EXEMPLE 91 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*64,49*	*7,75*	*9,57*	*15,33*

EXEMPLE 92 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 91.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*64,00*	*7,66*	*9,31*	*16,13*

EXEMPLE 93 : (1RS)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,75*
Trouvé	*64,79*	*7,38*	*9,57*	*14,78*

EXEMPLE 94 : (1α)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de (S)-2-phénylglycinol.

Stade B : (1α)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Trouvé	*59,95*	*6,43*	*9,35*	*16,25*

EXEMPLE 95 : (1β)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 94.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Trouvé	*59,95*	*6,64*	*9,50*	*16,42*

EXEMPLE 96 : N-[(1R)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (R)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*64,34*	*7,04*	*9,45*	*16,22*

EXEMPLE 97 : N-{[2-(1-Pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthyl}-3,5-bis(trifluorométhyl)-benzamide, dichlorhydrate.

Stade A : 2-Azidométhyl-2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2-indane.

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade A de l'Exemple 3 avec de l'azidure de diphénylphosphoryle (DPPA) et du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), selon le procédé décrit dans *J. Org Chem.* 1993, 58, 5886-5888, puis purification par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 98/2).

IR : N_3 : 2095 cm^{-1} CO : 1692 cm^{-1}

Stade B : 2-Aminométhyl-2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2-indane.

2,35 mmoles du composé obtenu au stade A précédent sont dissous dans 80 ml de tétrahydrofurane, puis on ajoute 2,59 mmole de triphénylphosphine et agite ¼ h. On ajoute ensuite 10ml d'eau et continue l'agitation pendant 24h. Après évaporation des solvants, le produit est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 85/15/1) pour conduire au produit attendu.

Stade C : N-{[2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-indan-2-yl]-méthyl}-3,5-bis(trifluorométhyl)benzamide

2 mmoles de l'amine obtenue au stade B précédent sont dissous dans 15 ml de tétrahydrofurane, puis on refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 2 mmoles de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzoyle dans 5 ml de tétrahydrofurane. On agite ensuite1h, évapore le solvant, redissout dans du chlorure de méthylène et lave successivement par une solution de bicarbonate de sodium, une solution 10% d'acide citrique puis à l'eau. Après évaporation et chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 98/2), on recueille le produit attendu.

Stade D : N-{[2-(1-Pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthyl}-3,5-bis(trifluorométhyl)-benzamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*50,75*	*4,63*	*7,72*	*13,03*
Trouvé	*51,52*	*4,84*	*7,72*	*12,72*

EXEMPLE 98 : N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1α)-1-(3,5-dibromophényl)-éthylamine.

Point de fusion :178-180°C.

EXEMPLE 99 : N-[(1S)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (S)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthylamine.

Point de fusion :175°C.

EXEMPLE 100 : N-[(1β)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1β)-1-(3,5-dibromophényl)-éthylamine.

Point de fusion :192-194°C.

EXEMPLE 101 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.

La (1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine est salifiée par l'acide (L)-tartrique, le mélange de diastéréoisomères ainsi obtenu est séparé, puis un retour base est effectué sur chacun des deux diastéréoisomères.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi obtenus.

Stade B : (1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir de la préparation 1 et du composé obtenu au stade A précédent.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade B.

Stade D : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*52,46*	*5,10*	*7,50*	*12,06*

EXEMPLE 102 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'Exemple 101.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*51,97*	*5,00*	*7,38*	*11,79*

EXEMPLE 103 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères obtenus au stade A de l'Exemple 101.

Stade B : (1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et du composé obtenu au stade A précédent.

Stade C : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade B.

Stade D : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*51,05*	*4,68*	*7,24*	*12,25*

EXEMPLE 104 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'Exemple 103.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*52,43*	*5,16*	*7,52*	*11,94*

EXEMPLE 105 : 1-[(1RS)-1-(3-Bromo-5-fluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3-bromo-5-fluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Trouvé	*51,96*	*5,28*	*5,56*	*14,36*

EXEMPLE 106 : 1-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3-chloro-5-fluorobenzyle.

Spectrométrie de masse : ESI (H_2O/CH_3CN) : $[M+H]^+$ m/z 375.2 Th

EXEMPLE 107 : 1-[2-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-difluororobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Trouvé	*58,49*	*6,07*	*6,47*	*17,04*

EXEMPLE 108 : N-[(1S)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(1S)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthyl]-N-méthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*64,65*	*7,60*	*9,05*	*15,27*
Trouvé	*64,66*	*7,66*	*9,29*	*15,18*

EXEMPLE 109 : N-[(1R)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(1R)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthyl]-N-méthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*64,65*	*7,60*	*9,05*	*15,27*
Trouvé	*64,66*	*7,66*	*9,29*	*15,18*

EXEMPLE 110 : 1-[2-(3-Bromo-5-fluoro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3-bromo-5-fluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Trouvé	*51,37*	*5,33*	*5,67*	*14,72*

EXEMPLE 111: N-[(1R)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1R)-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,58*	*5,55*	*8,45*	*28,63*

EXEMPLE 112 : 1-[2-(3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,89*	*5,44*	*5,82*	*14,73*
Trouvé	*55,40*	*5,53*	*5,69*	*14,90*

EXEMPLE 113 : N-[(1S)-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1S)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*51,10*	*4,77*	*7,22*	*12,30*

EXEMPLE 114 : 1-[2-(3-Chloro-5-fluoro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3-chloro-5-fluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,33*	*5,85*	*6,26*	*23,75*
Trouvé	*56,40*	*6,00*	*6,25*	*23,67*

EXEMPLE 115 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α')-1-[3,5-Dibromophényl]-éthylamine.

La (1RS)-1-[3,5-Dibromophényl]-éthylamine est salifiée par l'acide (L)-tartrique, le mélange de diastéréoisomères ainsi obtenu est séparé, puis un retour base est effectué sur chacun des deux diastéréoisomères.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi obtenus.

Stade B : (1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir de

la préparation 1 et du composé obtenu au stade A précédent.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade B.

Stade D : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,94*	*4,77*	*7,02*	*11,32*

EXEMPLE 116 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'Exemple 115.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,58*	*4,80*	*6,98*	*11,64*

EXEMPLE 117 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β')-1-[3,5-Dibromophényl]-éthylamine.

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères obtenus au stade A de l'Exemple 115.

Stade B : (1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et du composé obtenu au stade A précédent.

Stade C : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade B.

Stade D : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,70*	*4,76*	*7,06*	*11,08*

EXEMPLE 118 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'Exemple 117.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,53*	*4,56*	*7,10*	*12,08*

EXEMPLE 119 : N-[(1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2- indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Stade B : N-[(1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : N-[(1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Trouvé	*54,73*	*5,88*	*8,26*	*13,89*

EXEMPLE 120 : N-[(1β)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 119 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Trouvé	*54,95*	*5,96*	*8,15*	*13,41*

EXEMPLE 121 : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,87*	*5,86*	*9,08*	*15,47*

EXEMPLE 122 : N-[(1β)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 121 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*58,30*	*5,88*	*9,14*	*15,61*

EXEMPLE 123 : (1α)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Trouvé	*52,16*	*5,37*	*6,93*	*11,94*

EXEMPLE 124 : (1β)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-N-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Trouvé	*52,99*	*5,15*	*7,20*	*12,21*

EXEMPLE 125 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,22*	*6,30*	*8,85*	*15,62*

EXEMPLE 126 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 125.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,15*	*6,31*	*8,84*	*15,38*

EXEMPLE 127 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,38*	*6,36*	*8,88*	*15,69*

EXEMPLE 128 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 127.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,38*	*6,33*	*8,87*	*15,34*

EXEMPLE 129 : N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,74*	*5,47*	*9,12*	*15,39*
Trouvé	*55,24*	*5,61*	*9,06*	*15,29*

EXEMPLE 130 : N-[(1S)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1S)-1-[3,5-dichlorophényl]-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,53*	*5,59*	*8,52*	*28,80*

EXEMPLE 131 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,21*	*5,69*	*8,04*	*28,87*

EXEMPLE 132 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 131.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,26*	*5,40*	*8,04*	*28,03*

EXEMPLE 133 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,00*	*5,54*	*8,08*	*28,19*

EXEMPLE 134 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 133.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*53,80*	*5,62*	*7,93*	*27,54*

EXEMPLE 135 : N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Trouvé	*55,54*	*5,95*	*8,81*	*22,55*

EXEMPLE 136 : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Trouvé	*57,93*	*6,09*	*8,62*	*15,18*

EXEMPLE 137 : N-[(1β)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 136 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Trouvé	*57,83*	*6,35*	*8,64*	*15,56*

EXEMPLE 138 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-dibromophényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')- 1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl -1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Trouvé	*46,62*	*5,05*	*6,78*	*11,01*

EXEMPLE 139 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 138.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Trouvé	*46,14*	*5,05*	*6,65*	*11,14*

EXEMPLE 140 : N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-éthylamine.

Stade B : ***N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide***

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : ***N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Trouvé	*53,00*	*5,39*	*7,20*	*12,03*

EXEMPLE 141 : N-{(1β)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 140 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,03*	*5,27*	*7,84*	*6,61*
Trouvé	*56,54*	*5,44*	*7,66*	*6,49*

EXEMPLE 142 : N-[(1*R*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1*R*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,25*	*7,34*	*9,35*	*16,78*

EXEMPLE 143 : N-[(1*S*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1*S*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,81*	*7,29*	*9,48*	*16,72*

EXEMPLE 144 : (1α)-N-[(1*S*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'exemple 86 et de (1*S*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*62,68*	*7,29*	*9,25*	*16,04*

EXEMPLE 145 : (1β)-N-[(1*S*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 87 et de (1*S*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,51*	*7,54*	*9,47*	*16,06*

EXEMPLE 146 : (1β)-N-[(1*R*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 87 et de (1*R*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,63*	*7,67*	*9,68*	*15,51*

EXEMPLE 147 : (1α)-N-[(1*R*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'exemple 86 et de (1*R*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*62,87*	*7,16*	*9,06*	*15,95*

EXEMPLE 148 : N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la

préparation 2 et de N-méthyl-1-(3,5-dibromophényl)-éthylamine.

Stade B : N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.
Spectrométrie de masse : $M+H]^+$=519,1

EXEMPLE 149 : N-[(1β)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 148 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.
Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl
Calculé	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Trouvé	*46,99*	*4,85*	*6,90*	*11,28*

EXEMPLE 150 : (RS)-1-{2-[(1-(3,5-Diméthylphényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (RS)-4-(2-{[(3,5-Diméthylbenzoyl)oxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

A 4,8 g du composé obtenu au stade A de l'Exemple 3 et 2,16 g d'acide 3,5-diméthylbenzoïque en solution dans 10 ml de chlorure de méthylène, sont ajoutés à 0°C 2,76 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 150 mg de diméthylaminopyridine. Après 20h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, le résidu est redissout dans de l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 92,5 / 7,5), pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 139°C.

Stade B : 4-[2-({[1-(3,5-Diméthylphényl)vinyl]oxy}méthyl)-indan-2-yl]-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

A 4,55 g du produit obtenu au stade précédent en solution dans 40 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés 19,4 ml d'une solution 1M de diméthyl titanocène dans le toluène. Le mélange est ensuite porté au reflux sous azote. Après 6h d'agitation au reflux, on rajoute 9,7 ml de la solution de titanocène et continue le reflux pendant 18h. Après retour à température ambiante, on ajoute 300 ml de pentane et filtre le mélange. Le filtrat est évaporé puis le résidu chromatographié sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 90/10), pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 128°C.

Stade C : (RS)-4-(2-{[1-(3,5-Diméthylphényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

A 1,6g du produit obtenu au stade précédent en solution dans 40 ml de toluène et 20 ml d'éthanol anhydre, sont ajoutés, après dégazage, 165 mg (5% molaire) de Tris triphénylphosphine rhodium chlorure. Le mélange est ensuite hydrogéné pendant 20 h à température ambiante et pression atmosphérique. Après évaporation des solvants et chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 80/20), on obtient le produit attendu.

IR : >=CO 1688 cm^{-1}.

Stade D : (RS)-1-{2-[(1-(3,5-Diméthylphényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*65,90*	*7,83*	*6,40*	*16,21*
Trouvé	*66,36*	*8,34*	*6,43*	*15,98*

EXEMPLE 151 : 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (RS)-4-(2-{[1-(3,5-Dichlorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide 3,5-dichlorobenzoïque.

Stade B : 4-(2-{[(1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,25*	*5,90*	*5,86*	*29,65*
Trouvé	*55,17*	*6,29*	*5,65*	*28,95*

EXEMPLE 152 : 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 151 est mis en réaction avec l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,25*	*5,90*	*5,86*	*29,65*
Trouvé	*55,63*	*6,24*	*5,65*	*29,48*

EXEMPLE 153 : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.

Le produit attendu est le premier des énantiomères obtenus par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade B de l'Exemple 1.

Stade B : 4-((1α)-1-{[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, à partir du composé obtenu au stade précédent et d'acide 3,5-difluorobenzoïque.

Stade C : 4-((1α)-1-{[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie sur silice. Le

produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

Stade D : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*60,09*	*6,38*	*5,88*	*16,00*

EXEMPLE 154 : 1-{(1α)-1-[((1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'exemple 153 avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*58,86*	*6,18*	*6,05*	*15,85*

EXEMPLE 155 : 1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères obtenus par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade B de l'Exemple 1.

Stade B : 4-((1β)-1-{[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, à partir du composé obtenu au stade précédent et d'acide 3,5-difluorobenzoïque.

Stade C : 4-((1β)-1-{[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie sur silice. Le produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

Stade D : 1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*58,91*	*6,38*	*6,12*	*16,07*

EXEMPLE 156 : 1-{((1β)-1-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'exemple 155 avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*59,58*	*6,41*	*5,93*	*15,94*

EXEMPLE 157 : 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (RS)-4-(2-{[1-(3,5-Dibromophényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide 3,5-dibromobenzoïque.

Stade B : 4-(2-{[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.
Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,59*	*4,98*	*4,94*	*12,50*
Trouvé	*47,21*	*4,73*	*4,95*	*12,54*

EXEMPLE 158 : 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 157 est mis en réaction avec l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.
Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,59*	*4,98*	*4,94*	*12,50*
Trouvé	*46,73*	*4,70*	*4,95*	*12,70*

EXEMPLE 159 : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : 4-((1α)-1-{[(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 153 et d'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzoïque.

Stade B : 4-((1α)-1-{[(1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie sur silice. Le produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

Stade C : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*52,93*	*5,38*	*5,00*	*13,11*

EXEMPLE 160 : 1-{(1α)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'exemple 159 avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*53,35*	*5,16*	*5,09*	*12,63*

EXEMPLE 161 : 1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : 4-((1β)-1-{[(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 155 et d'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzoïque.

Stade B : 4-((1β)-1-{[(1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie sur silice. Le produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

Stade C : 1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*52,96*	*5,19*	*4,91*	*12,76*

EXEMPLE 162 : 1-{(1β)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'exemple 161 avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*53,37*	*5,18*	*4,94*	*12,78*

EXEMPLE 163 (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Spectrométrie de masse ESI/FIA/HR et MS/MS : [M+H]+=400.

EXEMPLE 164 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 163.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Trouvé	*57,89*	*5,96*	*8,43*	*15,40*

EXEMPLE 165 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Trouvé	*58,31*	*5,95*	*8,40*	*14,17*

EXEMPLE 166 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 165.
Spectrométrie de masse ESI/FIA/HR et MS/MS : [M+H]+=400.

EXEMPLE 167 (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Trouvé	*55,18*	*5,79*	*8,06*	*12,57*

EXEMPLE 168 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 167.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Trouvé	*53,93*	*5,78*	*7,90*	*14,03*

EXEMPLE 169 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Spectrométrie de masse ESI/FIA/HR et MS/MS : [M+H]+=432.

EXEMPLE 170 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 169.
Spectrométrie de masse ESI/FIA/HR et MS/MS : [M+H]+=432.

EXEMPLE 171 : 1-{2-[((1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide 3,5-difluorobenzoïque.
Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*59,46*	*6,61*	*6,15*	*15,40*

EXEMPLE 172 : 1-{2-[((1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzoïque.
Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*52,82*	*5,14*	*5,05*	*12,77*

EXEMPLE 173 : 1-{2-[((1α)-1-Phényl-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (RS)-4-(2-{[1-Phényl-éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide benzoïque.

Stade B : 4-(2-{[(1α)-1-Phényl-éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : 1-{2-[((1α)-1-Phényl-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.
Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*64,54*	*7,39*	*6,84*	*17,32*
Trouvé	*60,57*	*6,80*	*5,99*	*17,32*

EXEMPLE 174 : 1-{2-[((1β)-1-Phényl-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 173 est mis en réaction avec l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.
Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*64,54*	*7,39*	*6,84*	*17,32*
Trouvé	*64,96*	*6,97*	*6,43*	*16,82*

EXEMPLE 175 : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au Stade B de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au Stade A de l'Exemple 86.

Stade B : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C et D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	%C	%H	%N	%Cl
Calculé	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Trouvé	*58,67*	*6,17*	*6,27*	*16,52*

EXEMPLE 176 : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au Stade B de l'Exemple 1, à partir du deuxième des énantiomères séparés au Stade A de l'Exemple 86.

Stade B : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C et D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Trouvé	*58,37*	*6,24*	*6,17*	*16,40*

EXEMPLE 177 : (1α)-N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de N-méthyl-3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,21*	*5,99*	*8,36*	*15,47*

EXEMPLE 178 : (1β)-N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de N-méthyl-3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*58,14*	*6,16*	*8,84*	*14,96*

EXEMPLE 179 : (1α)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de N-méthyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*53,17*	*6,03*	*8,18*	*29,05*

EXEMPLE 180 : (1β)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de N-méthyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,00*	*5,49*	*8,07*	*29,08*

EXEMPLE 181 : (1α)-N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Trouvé	*55,21*	*6,19*	*8,46*	*22,33*

EXEMPLE 182 : (1β)-N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Trouvé	*55,10*	*6,11*	*8,45*	*22,08*

EXEMPLE 183 : N-[(1α)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Stade A : N-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-1-(3-chloro-5-fluorophényl)-éthylamine.

Stade B : N-[(1α)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : N-[(1α)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,70*	*6,10*	*8,93*	*18,83*
Trouvé	*58,82*	*6,22*	*8,81*	*18,73*

EXEMPLE 184 : N-[(1β)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 183 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*58,70*	*6,10*	*8,93*	*18,83*
Trouvé	*59,03*	*6,23*	*8,78*	*19,38*

EXEMPLE 185 (1α)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-(3-chloro-5-fluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Trouvé	*57,14*	*6,01*	*8,47*	*20,75*

EXEMPLE 186 : (1α)-N-[(1β')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 185.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Trouvé	*57,38*	*5,83*	*8,51*	*20,89*

EXEMPLE 187 : (1β)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-N-méthyl-1-(3-chloro-5-fluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Trouvé	*57,05*	*5,98*	*8,39*	*21,05*

EXEMPLE 188 : (1β)-N-[(1β')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 187.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Trouvé	*57,15*	*6,02*	*8,38*	*21,14*

EXEMPLE 189 : N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-méthyl-5,6-difluoro-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Stade A : Acide 4,5-difluorophtalique.

Dans un autoclave, on charge 35 g (0,161 mole) d'anhydride 4,5-dichlorophtalique, 32,7g de fluorure de potassium et 140 ml de sulfolane. Le mélange réactionnel est ensuite porté à 180°C pendant 24h, puis, après retour à température ambiante, il est versé dans 500ml de soude 1N et lavé 3 fois à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par de l'acide chlorhydrique puis extraite à l'éther. La phase éther est lavée à l'eau, séchée et évaporée pour conduire au produit attendu.

Stade B : (4,5-Difluoro-2-hydroxyméthyl-phényl)-méthanol.

A une solution de 0,198 mole de borohydrure de sodium dans 150 ml de tétrahydrofurane est ajoutée, en 20 minutes et en maintenant la température à 20°C, une solution de 8,25 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 150 ml de tétrahydrofurane. Après 3h d'agitation à température ambiante, on ajoute, en 30 minutes et en maintenant la température à 20°C, une solution de 8,25 mmoles d'iode dans 150 ml de tétrahydrofurane. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi par un bain eau-glace, puis 45 ml d'acide chlorhydrique 3N sont ajoutés au goutte à goutte. Après 30 minutes supplémentaires d'agitation, de l'éther éthylique est ajouté. Il se forme un insoluble, qui est filtré. L'éther et le tétrahydrofurane sont ensuite évaporés, de l'éther éthylique est ajouté, puis la solution obtenue est lavée par une solution 1N de thiosulfate de sodium, par de la soude 3N, puis à l'eau, pour conduire, après séchage et évaporation, au produit attendu.

Stade C : ***1,2-Bis-bromométhyl-4,5-difluoro-benzène.***

A 0,195 mole du composé obtenu au stade précédent dans 1,25l d'éther est ajoutée au goutte à goutte en 1h30 une solution de 0,916 mole de tribromure de phosphore dans 300 ml d'éther. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant la nuit à température ambiante, puis il est versé sur 1l d'eau glacée et décanté. La phase organique est alors lavée par de la soude 1N puis à l'eau, enfin par une solution saturée de chlorure de sodium, avant d'être séchée et concentrée pour conduire au produit attendu.

Stade D : ***Ester éthylique de l'acide 2-(benzhydrylidène-amino)-5,6-difluoro-indane-2-carboxylique.***

A 0,374 mole d'hydrure de sodium à 95% dans 160ml de tétrahydrofurane est ajoutée, en 40 minutes et en maintenant la température du milieu réactionnel en-dessous de 5°C, une solution de 0,17 mole du composé obtenu au stade précédent et de 0,17 mole d'ester éthylique de l'acide (benzhydrylidène-amino)-acétique dans 300 ml de tétrahydrofurane. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et concentré, pour conduire au produit attendu.

Stade E : ***2-Amino-5,6-difluoro-2-indanecarboxylate d'éthyle, chlorhydrate.***

A 0,17 mole du composé obtenu au stade précédent en solution dans 500 ml de dioxane sont ajoutés 510 ml d'acide chlorhydrique 1N, puis le mélange réactionnel est agité pendant la nuit à température ambiante. Le dioxane est ensuite évaporé, puis le résidu obtenu est concrétisé par brassage avec 1,5 l d'éther, filtré, lavé puis séché, pour conduire au produit attendu.

Stade F : ***Acide 2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-2-indanecarboxylique.***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C à F de la préparation 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade G : ***N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-méthyl-5,6-difluoro-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade précédent et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*55,71*	*5,10*	*8,86*	*14,95*
Trouvé	*55,85*	*5,43*	*9,03*	*15,61*

EXEMPLE 190 : N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalène-2-carboxamide, chlorhydrate

Stade A : ***2,3-Bis-(bromométhyl)-naphthalène.***

A 0,454 mole de 2,3-diméthyl-naphtalène dans 710 ml de tétrachlorure de carbone sont ajoutés 0,953 mole de N-bromosuccinimide et 45,4 mmole de 2,2'-azobisisobutyronitrile.

Le mélange réactionnel est ensuite porté à 65°C pendant 4h, puis concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un gradient de cyclohexane et de dichlorométhane (cyclohexane/ dichlorométhane : 70/30 à 0/100), pour conduire au produit attendu.

Stade B : ***2-Amino-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalène-2-carboxylate d'éthyle, chlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades D à E de l'Exemple 189, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade C : ***Acide 2-[4-(tert-butoxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalène-2-carboxylique***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C à F de la préparation 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade D : ***N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalène-2-carboxamide, chlorhydrate***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade précédent et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,94*	*5,78*	*8,60*	*7,26*
Trouvé	*63,56*	*5,58*	*8,23*	*8,15*

EXEMPLE 191 : N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-méthyl-5,6-dichloro-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Stade A : ***Acide 4,5-dichlorophtalique.***

Le produit attendu est obtenu par ouverture de l'anhydride 4,5-dichlorophtalique à l'aide d'anhydride acétique.

Stade B : 2-Amino-5,6-dichloro-2-indanecarboxylate d'éthyle, chlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à E de l'Exemple 189, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade C : Acide 2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-dichloro-2-indanecarboxylique.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C à F de la préparation 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade D : N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-méthyl-5,6-dichloro-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade précédent et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,09*	*4,77*	*8,28*	*27,96*
Trouvé	*52,77*	*4,65*	*8,21*	*28,83*

EXEMPLE 192 : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : Chlorure de 3-(3,4-difluorophényl)-propionyle

A 0,27 mole d'acide 3,4-difluorocinnamique en solution dans le dichloroéthane sont ajoutés 20 gouttes de diméthylformamide et 100 ml de chlorure de thionyle.

Le mélange est ensuite chauffé à reflux 5 h, puis évaporé à sec et séché, pour conduire au produit attendu.

Stade B : 5,6-Difluoro-1-indanone

A 58 g du chlorure d'acide obtenu au stade précédent en solution dans le dichloroéthane sont ajoutés, à 0°C, en 10 min et en 3 fois, 51,3 g de chlorure d'aluminium. Après 40 min d'agitation à 0°C, la solution est versée sur 600 ml d'acide chlorhydrique 1 N glacé.
Le mélange est ensuite décanté, lavé 2 fois par de la soude 1N, puis à l'eau et à la saumure, avant d'être séché, filtré, évaporé et séché, pour conduire au produit attendu.

Stade C : Acide (1RS)-1-amino-5,6-difluoro-1-indanecarboxylique

A 0,27 mole du composé obtenu au stade précédent dans 650 ml d'éthanol et 50 ml d'eau sont ajoutés 113,6 g de carbonate d'ammonium, puis 35,8 g de cyanure de potassium.
Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 120°C sous pression pendant 3 h (la pression monte à 20 bars).
Après refroidissement, les solvants sont évaporés et le résidu est repris à l'eau. L'insoluble est filtré et séché.
L'hydantoïne ainsi obtenue est chauffée en autoclave pendant 9 h à 120°C dans 1,4 l d'eau, en présence de 0,17 mole d'hydroxyde de barium.
Après refroidissement, le mélange est filtré; au filtrat, on ajoute de la carboglace finement divisée jusqu'à pH 7. On filtre, puis le filtrat est évaporé à sec pour conduire au produit attendu.

Stade D : Acide (1RS)-1-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylique

A 0,17 mole du composé obtenu au stade précédent dans 1,3 l de dioxanne sont ajoutés 398 ml de soude 1N, puis, à 0-5°C, 0,23 mole de dicarbonate de di-(tert-butyle) en solution dans 100 ml de dioxanne.

Après 48h d'agitation à température ambiante, le dioxanne est évaporé et le résidu est repris par 425 ml d'acide chlorhydrique 1 N.
La solution est ensuite saturée avec du chlorure de sodium et extraite à l'acétate d'éthyle.
Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées pour conduire au produit attendu.

Stade E : ***Acide (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylique.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé de la préparation 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade F : ***(1RS)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylate de benzyle.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade G : ***(1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylate de benzyle.***

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade précédent.

Stade H : ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.
Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,97*	*5,18*	*5,99*	*15,17*
Trouvé	*54,21*	*5,26*	*5,56*	*14,90*

EXEMPLE 193 : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylate de benzyle.

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères séparés au stade G de l'Exemple 192.

Stade B : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,97*	*5,18*	*5,99*	*15,17*
Trouvé	*53,26*	*5,53*	*6,44*	*15,69*

EXEMPLE 194 : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-dichloro-indan-1-yl]-pipérazine, chlorhydrate.

Stade A : (1RS)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-dichloro-1-indanecarboxylate de benzyle.

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à F de l'Exemple 192, en remplaçant au stade A l'acide 3,4-difluorocinnamique par l'acide 3,4-dichlorocinnamique.

Stade B : (1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]- 5,6-dichloro-1-indanecarboxylate de benzyle.

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade précédent.

Stade C : ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-dichloro-indan-1-yl]-pipérazine, chlorhydrate.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*
Calculé	*54,39*	*5,00*	*6,04*
Trouvé	*54,97*	*5,08*	*5,71*

EXEMPLE 195 : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, chlorhydrate.

Stade A : ***(1β)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-dichloro-1-indanecarboxylate de benzyle.***

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'Exemple 194.

Stade B : ***1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-dichloro-indan-1-yl]-pipérazine, chlorhydrate.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,39*	*5,00*	*6,04*	*22,93*
Trouvé	*54,54*	*5,04*	*5,69*	*22,89*

EXEMPLE 196 : 1-[(1α)-1-(3-Bromo-5-fluorobenzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 175 et de bromure de 3-bromo-5-fluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Trouvé	*51,36*	*5,35*	*5,46*	*14,51*

EXEMPLE 197 : 1-[(1β)-1-(3-Bromo-5-fluorobenzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 176 et de bromure de 3-bromo-5-fluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Trouvé	*51,65*	*5,38*	*5,64*	*14,44*

EXEMPLE 198 : N-(3-Fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-fluorobenzylamine.

EXEMPLE 199 : N-(3-Chlorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la

préparation 2 et de N-méthyl-3-chlorobenzylamine.

EXEMPLE 200 : N-(3-Bromobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-bromobenzylamine.

EXEMPLE 201 : N-Méthyl-N-[3-(trifluorométhyl)-benzyl]- 2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-(trifluorométhyl)-benzylamine.

EXEMPLE 202 : N-(3-Chloro-5-fluoro-2-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluoro-2-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 203 : N-(5-Chloro-3-fluoro-2-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-5-chloro-3-fluoro-2-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 204 : N-(3-Chloro-5-fluoro-4-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluoro-4-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 205 : N-(3,5-Difluoro-2-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-difluoro-2-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 206 : N-(3,5-Difluoro-4-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-difluoro-4-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 207 : N-(3,5-Dichloro-2-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-dichloro-2-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 208 : N-(3,5-Dichloro-4-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-dichloro-4-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 209 : N-(3-Cyanobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-cyanobenzylamine.

EXEMPLE 210 : N-(3-Cyano-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-cyano-5-fluorobenzylamine.

EXEMPLE 211 : N-(3-Chloro-5-cyanobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-chloro-5-cyanobenzylamine.

EXEMPLE 212 : N-[(2,6-Difluoro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(2,6-difluoro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

EXEMPLE 213 : N-[(2-Chloro-6-fluoro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(2-chloro-6-fluoro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

EXEMPLE 214 : N-[(2,6-Dichloro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(2,6-dichloro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

EXEMPLE 215 : N-[(4,6-Difluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la

préparation 2 et de N-[(4,6-difluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

EXEMPLE 216 : N-[(6-Chloro-4-fluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(6-chloro-4-fluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

EXEMPLE 217 : N-[(4,6-Dichloro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(4,6-dichloro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

EXEMPLE 218 : N-[(4-Chloro-6-fluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(4-chloro-6-fluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

EXEMPLE 219 : Détermination de l'affinité pour les sites de recapture de la sérotonine chez le rat.

L'affinité des composés pour le site de recapture de la sérotonine (5-HTT) est évaluée par des expériences de compétition avec le [^{3}H]-citalopram sur membranes de cortex frontal de rat. Les cortex sont homogénéisés au Polytron dans 40 volumes (poids/volume) de tampon d'incubation Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) froid contenant 120 mM de NaCl et 5 mM de KCl puis centrifugés une première fois. Le culot est re-suspendu dans le même tampon et incubé 10 min à 37°C puis re-centrifugé. Les membranes sont lavées encore deux fois puis le culot est re-suspendu dans un volume approprié de tampon d'incubation. Les

membranes sont ensuite incubées pendant 2 heures à 25°C avec le composé étudié en présence de 0.7 nM de [^{3}H]-citalopram. La liaison non spécifique est déterminée avec 10 µM de fluoxétine. A la fin de la période d'incubation, les échantillons sont filtrés au travers de filtres de type Unifilter GF/B pré-traités au PEI (0.05%) et lavés plusieurs fois avec le tampon d'incubation. La radioactivité retenue sur les filtres est comptée après adjonction de liquide scintillant à l'aide d'un compteur à scintillation. Les isothermes obtenus sont analysés par régression non linéaire afin de déterminer des valeurs d'IC_{50} qui sont converties en K_i par l'équation de Cheng-Prussof :

$$K_i = IC_{50}/(1 + L/Kd)$$

dans laquelle L représente la concentration en radioligand et le Kd est la constante de dissociation du [^{3}H]-citalopram sur le site de recapture de la sérotonine (0.7 nM). Les résultats sont exprimés en $pK_i = -\log K_i$.

Les résultats obtenus pour les composés représentatifs de l'invention sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composé	*pKi r5-HTT*
Exemple 1	6,61
Exemple 2	7,27
Exemple 3	7,20
Exemple 68	7,47
Exemple 69	6,82
Exemple 70	8,49
Exemple 85	7,03
Exemple 135	7,36

EXEMPLE 220 : Binding hNK$_1$.

L'affinité des composés de l'invention a été déterminée par des expériences de compétition en présence de [^{3}H]-Substance P (Sar-9, MetO2-11,2-propyl-3,4-3H). Les cellules de lymphoblastes humains IM9 exprimant les récepteurs NK$_1$ de manière endogène sont centrifugées et reprises dans le tampon d'incubation contenant 50mM de TRIS, 150mM de NaCl, 4mM de $CaCl_2$, des inhibiteurs de protéases au 1/100^e (Cocktail SIGMA P8340) et 0,2% de BSA. Le volume de tampon d'incubation est déterminé de manière à obtenir une concentration de 5.10^6 cellules / ml. Cette préparation cellulaire est ensuite incubée avec 1.5 nM de [^{3}H]-Substance P et le composé étudié, pendant 90 min à température ambiante. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 1 µM de GR 205171.
A la fin de la période d'incubation, les échantillons sont filtrés au travers de filtres de type Unifilter GF/B pré-traités au PEI (0.1%) et lavés plusieurs fois avec le tampon de filtration (50mM de TRIS, 150mM de NaCl, 4mM de $CaCl_2$). La radioactivité retenue sur les filtres est mesurée par comptage après adjonction, sur les filtres, de liquide scintillant. Les comptages sont analysés par régression non-linéaire permettant de tracer les isothermes et de déterminer les valeurs d'IC_{50}. Elles sont converties en constante d'inhibition (K_i) par l'intermédiaire de l'équation de Cheng-Prusoff :

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$$

dans laquelle L est la concentration de [^{3}H]-Substance P et K_D est la constante de dissociation de [^{3}H]-Substance P pour les récepteurs NK$_1$ humains (0,53 nM). Les résultats sont exprimés en pKi (-log Ki).

Les résultats obtenus pour les composés représentatifs de l'invention sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composé	*pKi NK_1*
Exemple 1	8,47
Exemple 2	7,74
Exemple 3	6,79
Exemple 5	6,40
Exemple 11	6,31
Exemple 79	6,29

EXEMPLE 221 : Composition pharmaceutique.

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

Composé de l'exemple 1 ..... 10 g

Hydroxypropylcellulose ..... 2 g

Amidon de blé ..... 10 g

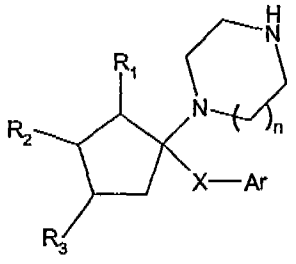
Lactose ..... 100 g

Stéarate de magnésium ..... 3 g

Talc ..... 3 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- R_3 représente un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi hydrogène, halogène et alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

  ou bien R_1 représente un atome d'hydrogène, et R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi hydrogène, halogène et alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- n représente 1 ou 2,

- -X- représente un groupement choisi parmi $-(CH_2)_m$-O-Ak-, $-(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- et $-(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

m représente un entier compris entre 1 et 6 inclus, Ak représente une chaîne alkylène C_1-C_6 linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement hydroxy, et R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

- Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

par isomères optiques, on entend les énantiomères et diastéréoisomères,

par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle ou naphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, alkoxy C_1-C_6 linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano et trihalogénoalkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

et par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, alkoxy C_1-C_6 linéaire ou ramifié, hydroxy, et trihalogénoalkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, où R_1 et R_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène éventuellement substitué et R_3 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène éventuellement substitué et R_1 représente un atome d'hydrogène.

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, où n représente 1.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où m représente 1.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, où Ar représente un groupement aryle.

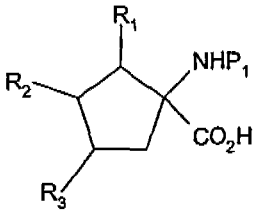
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1, choisi parmi :

- la 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[2-(3,5-diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-benzyl-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-[3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecar-boxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-difluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-dichlorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide,

ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

- le (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la (1RS)-1-[1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3-chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- et la 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

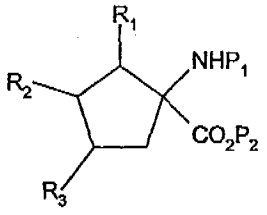
7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, à partir du composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), et P_1 représente un groupement protecteur de la fonction amine,

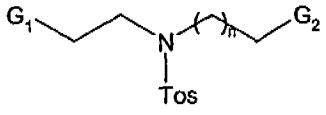
dont on protège la fonction acide, pour conduire au composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et P_1 sont tels que définis précédemment, et P_2 représente un groupement protecteur de la fonction acide qui est différent de P_1,

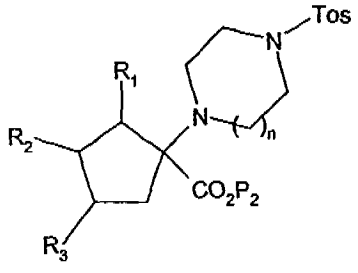
dont on déprotège la fonction amine avant de le mettre en réaction avec le composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle G_1 et G_2 représentent chacun un atome d'halogène ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, Tos représente le groupement para-toluènesulfonyle, et n est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (V) :

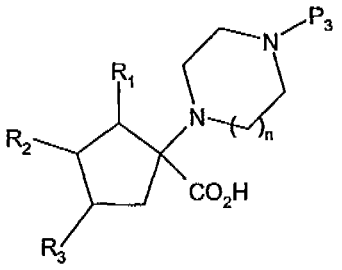


(V)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, P_2, n et Tos sont tels que définis précédemment,

dont on clive le groupement para-toluènesulfonyle,

déprotège la fonction acide, puis protège la fonction amine, pour conduire au composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et n sont tels que définis précédemment, et P_3 représente un groupement protecteur de la fonction amine,

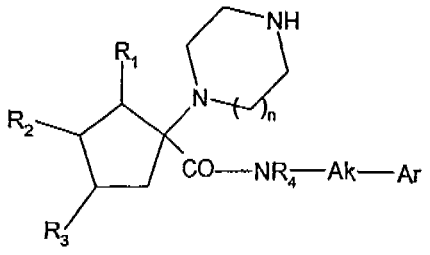
- composé de formule (VI) que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels X représente $-(CO)-NR_4-Ak-$ ou $-CH_2-NR_4-Ak$, avec un composé de formule (VII) :

$$HNR_4\text{-}Ak\text{-}Ar \qquad (VII)$$

dans laquelle R_4, Ak et Ar sont tels que définis dans la formule (I),

en présence d'un ou plusieurs agents de couplage,

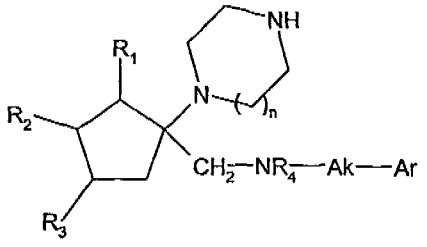
pour conduire, après déprotection de l'amine cyclique, aux composés de formule (Ia), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-(CO)-NR_4-Ak$:



(Ia)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4 et Ak sont tels que définis précédemment, et Ar est tel que défini dans la formule (I),

que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (Ib), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement – CH_2-NR_4-Ak, avec un agent réducteur, pour conduire aux composés de formule (Ib) :

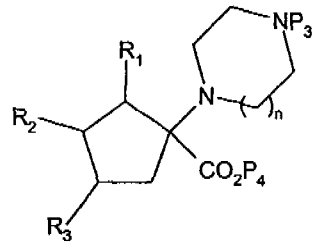


(Ib)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak et Ar sont tels que définis précédemment,

- ou bien composé de formule (VI) que l'on estérifie, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -CH_2-OAk- ou -CH_2-NR_4-(CO)-,

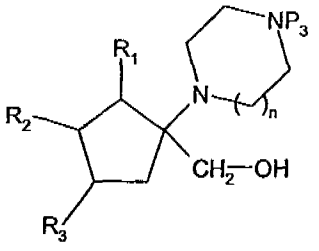
pour conduire au composé de formule (VIII) :



(VIII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et P_3 sont tels que définis précédemment, et P_4 représente un groupement benzyle ou alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

que l'on met en présence d'un agent réducteur, pour conduire à l'alcool de formule (IX) :



(IX)

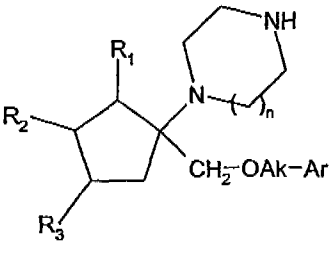
dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et P_3 sont tels que définis précédemment,

alcool de formule (IX) que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (Ic), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente le groupement $-CH_2-O-Ak-$, avec un composé de formule (X) :

Hal-Ak-Ar (X)

dans laquelle Ak et Ar sont tels que définis dans la formule (I), et Hal représente un atome d'halogène,

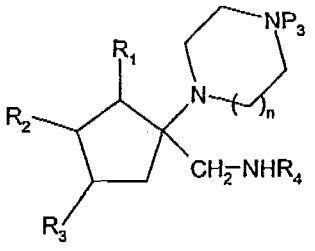
pour conduire après déprotection de l'amine cyclique aux composés de formule (Ic) :



(Ic)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ak et Ar sont tels que définis précédemment,

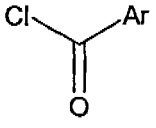
ou alcool de formule (IX) que l'on transforme par des réactions classiques de la chimie organique, en amine de formule (XI) :



(XI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4, et P_3 sont tels que définis précédemment,

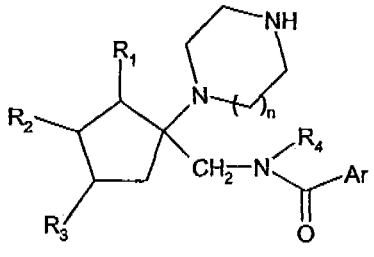
que l'on met en réaction avec un composé de formule (XII) :



(XII)

dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire, après déprotection de l'amine cyclique, aux composés de formule (Id), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -CH_2-NR_4-(CO)- :



(Id)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4 et Ar sont tels que définis précédemment,

composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) et (Id) que l'on purifie selon une technique classique de purification, dont on sépare, lorsqu'on le souhaite, les isomères optiques, et que l'on transforme, lorsqu'on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

9. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteurs de recapture de sérotonine et antagonistes NK_1.

10. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la fabrication de médicaments utiles pour le traitement des états dépressifs, des états anxieux, des troubles impulsifs, des comportements agressifs, de l'abus de drogue, de l'obésité et des troubles de l'appétit, de la douleur et l'inflammation, des démences, des états psychotiques, des perturbations des rythmes chronobiologiques, de la nausée ou des troubles gastro-intestinaux.

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

DESCRIPCIÓN PATENTE (TRADUCCIÓN).

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

DERIVADOS DE INDANIL-PIPERAZINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

La presente invención se refiere a los derivados de indanil-piperazinas, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a su utilización como inhibidores de la recaptación de la serotonina y como antagonistas NK_1.

Los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores de la recaptación de la serotonina.

A este respecto, son útiles en el tratamiento de los estados depresivos (Goodnick and Goldstein, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Cheer and Goa, *Drugs* 2001, 61:81-110; MacQueen *et al.*, *CNS Drug Rev* 2001, 7:1-24; Wagstaff *et al.*, *Drugs* 2002, 62:655-703), de los estados de ansiedad tales como la ansiedad generalizada, los ataques de pánico y las fobias (Feighner, *J Clin Psychiatry* 1999, 60 (Suppl 22):18-22; Bakker *et al.*, *Int clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2):S25-S30; Davidson, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (suppl 1):S13-S17; Schneier, *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (Suppl 1):43-48), del impacto nefasto del estrés tanto psicológico (Marona-Lewicka and Nichols, *Stress* 1997, 2:91-100; Mar *et al.*, *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 73:703-712; Will *et al.*, *Mol Psychiatry* 2003, 8:925-932; Ballenger, *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1696-1707), como neurotóxico (Malberg and Duman, *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:1562-1571; Santarelli *et al.*, *Science* 2003, 301:805-809; Czeh *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79; Malberg and Schechter, *Curr Pharm Des* 2005, 11:145-155), de los estados impulsivos tales como los "TOC", o trastornos de comportamiento obsesivo-compulsivo (Njung'e and Handley, *Br J Pharmacol* 1991, 104:105-112; Ichimaru *et al.*, *Jpn J Pharmacol* 1995, 68:65-70; Pigott and Seay, *J Clin Psychiatry* 1999, 60:101-106; Vythilingum *et al.*, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2)S7-S13), de los estados agresivos (Knutson *et al.*, *Am J Psychiatry* 1998, 155:373-379; Lanctot *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; New *et al.*, *Psychopharmacology* 2004, 176:451-458), de la obesidad y de los trastornos del apetito tales como la bulimia (Proietto *et al.*, *Expert Opin Investig Drugs* 2000, 9:1317-1326; Ljung *et al.*, *J Intern Med* 2001, 250:219-224; Appolinario *et al.*, *CNS Drugs* 2004, 18:629-651; Appolinario and McElroy, *Curr Drug Targets* 2004, 5:301-307), de los

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

433
432

estados dolorosos (Aragona *et al.*, *Eur J Pain* 2005, 9:33-38; Millan *et al.*, *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684; Duman *et al.*, *J Pharmacol Sci* 2004, 94:161-165; Otsuka *et al.*, *J Anesth* 2004, 15:154-158); y en relación con estos elementos, de los trastornos de comportamiento y de la degeneración neuronal ligados a la demencia y de otras enfermedades del envejecimiento (Lyketos *et al.*, *Am J Psychiatry* 2000, 157:1686-1689; Lanctot *et al.*, *J Neuropsyhiatry Clin Neurosci* 2001, 13:5-21; Lanctot *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; Pollock *et al.*, *Am J Psychiatry* 2002, 159:460-465).

Además, los compuestos de la presente invención son igualmente activos como antagonistas de la neuroquinina NK_1.

A este respecto, son igualmente útiles en el tratamiento de los estados depresivos (Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Rupniak *et al.*, *Neuropharmacology* 2003, 44: 516-523; Kramer *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29: 385-392; Dableh *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2005, 507:99-105), de los estados de ansiedad tales como la ansiedad generalizada, los ataques de pánico y las fobias (Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Santarelli *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:1912-1927; Varty *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:371-379; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177), del impacto nefasto del estrés tanto psicológico (Ballard *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177; Spooren *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2002, 435:161-170; Steinberg *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188), como neurotáxico (Van der Hart *et al.*, *Mol Psychiatry* 2002, 7:933-941; Morcuende *et al.*, *Eur J Neurosci* 2003, 18:1828-1836; Guest *et al.*, *Brain Res* 2004, 1002:1-10; Czeh *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79), de los estados impulsivos tales como los trastornos del comportamiento obsesivo-compulsivo (Culman *et al.*, *Br J Pharmacol* 1995, 114:1310-1316; Tschöpe *et al.*, *Br J Pharmacol* 1992, 107:750-755; Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Millan *et al.*, *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684), de los estados agresivos (Siegel and Schubert, *Rev Neurosci* 1995, 6:47-61; De Felipe *et al.*, *Nature* 1998, 392:394-397; Rupniak *et al.*, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508), y también del abuso de drogas (Murtra *et al.*, *Nature* 2000, 405:180-183; Ripley *et al.*, *Neuropharmacology* 2002, 43:1258-1268; Gadd *et al.*, *J Neurosci* 2003, 23:8271-8280), de

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

433
434

los estados psicóticos (Zachrisson *et al.*, *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, 10:355-363) y de la inducción de los efectos motores extrapiramidales por los antipsicóticos (Anderson *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther* 1995, 274:928-936, Steinberg *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188), de las disfunciones sexuales (Priest *et al.*, *Brain Res Mol Brain Res* 1995, 28:61-71; Daniels *et al.*, *Neurosci Lett* 2003, 338:111-114; Kramer *et al.*, *Science* 1998, 281:1640-1644; Kramer *et al.*, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392), de las perturbaciones de los ritmos cronobiológicos tales como los ritmos circadianos (Shibata *et al. Brain Res* 1992, 597:257-263; Challet *et al.*, *Brain Res* 1998, 800:32-39; Challet *et al. Neuropharmacology* 2001, 40:408-415; Gannon *et al.*, *Neuropharmacology*, en imprenta), del dolor (Seguin *et al.*, *Pain* 1995, 61:325-343; De Felipe *et al.*, *Nature* 1998, 392:394-397; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312) y/o la inflamación (Seabrook *et al.*, *Eur J Pharmacol* 1996, 317:129-135; Holzer, *Digestion* 1998, 59:269-283; Joos and Pauwels, *Curr Opin Pharmacol* 2001, 1:235-241; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312), de las náuseas y de otros trastornos gastro-intestinales (McAllister and Pratt *Eur J Pharmacol* 1998, 353:141-148; Gardner *et al.*, *Regulatory Peptides* 1996, 65:45-53; Patel and Lindley, *Expert Opin. Pharmacother* 2003, 4:2279-2296; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312); y en relación con estos elementos, de los trastornos de comportamiento y de la degeneración neuronal ligados a la demencia y de otras enfermedades del envejecimiento (Raffa, *Neurosci Biobehav Rev* 1998, 22:789-813).

Los compuestos que son activos a la vez sobre los receptores NK_1 y sobre los sitios de la recaptación de la serotonina (5-HT) poseerían mecanismos complementarios y sinérgicos para controlar los estados impulsivos, agresivos, dolorosos y sobre todo depresivos. Además, se ha demostrado que un bloqueo de los receptores NK_1 potencia la influencia de los inhibidores de la recaptación de la 5-HT sobre la transmisión serotoninérgica: por ello, tales compuestos deberían inducir efectos antidepresivos más rápidos y más fuertes (Guiard *et al.*, *J Neurochem* 2004, 89:54-63; Froger y al, *J Neurosci* 2001, 21: 8188-8197). Por otra parte, los efectos ansiolíticos rápidos de los antagonistas NK_1 serían complementarios de los efectos ansiolíticos de los inhibidores de la recaptación de la 5-HT que se expresan después de un tratamiento a largo plazo. En cuanto a los efectos ansiógenos provocados por la 5-HT al principio del tratamiento (Bagdy *et al.*, *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, 4:399-408), deberían ser evitados por las propiedades

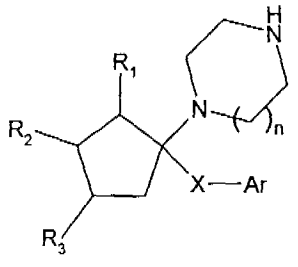
GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

435

antagonistas NK_1 (Ballard *et al.*, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak *et al.*, *Neuropharmacology* 2003, 44: 516-523). En lo que se refiere a los otros efectos indeseables ligados al bloqueo de la recaptación de la 5-HT, como los efectos eméticos (Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Edwards and Anderson, *Drugs* 1999, 57: 507-533; Waugh and Goa, *CNS Drugs* 2003, 17:343-362) y la inducción de disfunciones sexuales (Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Montgomery *et al.*, *J Affect disord* 2002, 69: 119-140; Hirschfeld, *J Clin Psychiatry* 2003, 64 (Suppl 18):20-24), los antagonistas NK_1 podrían igualmente enfrentarse a ellos.

Por consiguiente, los compuestos que son a la vez antagonistas NK_1 e inhibidores de la recaptación de la serotonina deberían presentar ventajas terapéuticas en relación con los compuestos que no interactúan más que con uno u otro de estos dos objetivos.

Más específicamente, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I) :



(I)

en la que:

- R_3 representa un átomo de hidrógeno, y R_1 y R_2 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, preferiblemente un ciclo de benceno, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

  o bien R_1 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 y R_3 forman juntos, con los

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

436

átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, preferiblemente un ciclo de benceno, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

- n representa 1 o 2,

- -X- representa un grupo elegido entre $-(CH_2)_m$-O-Ak-, $-(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- y $-(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

  m representa un número entero comprendido entre 1 y 6 ambos inclusive, Ak representa una cadena de alquileno C_1-C_6 lineal o ramificada eventualmente sustituida con un grupo hidroxi, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo,

sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Por isómeros ópticos, se entienden los enantiómeros y diastereoisómeros.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables, se pueden citar a título no limitativo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, bencenosulfónico, canfórico.

Por grupo arilo, se entiende fenilo, bifenililo o naftilo, estando cada uno de estos grupos eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxi, ciano y trihalógeno-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

437

Por grupo heteroarilo, se entiende un grupo aromático mono- o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno o azufre, bien entendido que el heteroarilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxi, y trihalógeno-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

Entre los grupos heteroarilo, se pueden citar, a título no limitativo, los grupos tienilo y piridilo.

n representa preferiblemente 1.

m representa preferiblemente 1.

Ar representa preferiblemente un grupo arilo.

Los compuestos preferidos según la invención son:

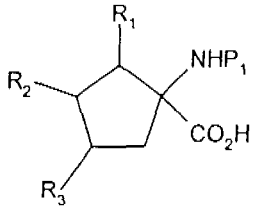
- 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[2-(3,5-dimetil-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-bencil-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

438

- N-(3,5-difluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-diclorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-1-[1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3-cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- y 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

La invención se extiende igualmente al procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) a partir del compuesto de la fórmula (II) :



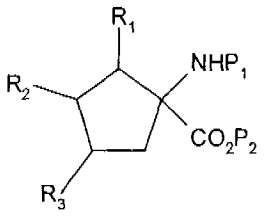
(II)

en la que R_1, R_2 y R_3 son tal como se han definido en la fórmula (I), y P_1 representa un grupo protector de la función amina,

GERMAN FONSECA GHARAVRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

439

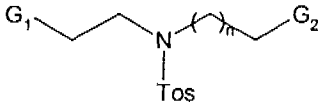
en el que se protege la función ácido, para dar lugar al compuesto de la fórmula (III) :



(III)

en la que R_1, R_2, R_3 y P_1 son tal como se han definido precedentemente, y P_2 representa un grupo protector de la función ácido que es diferente de P_1,

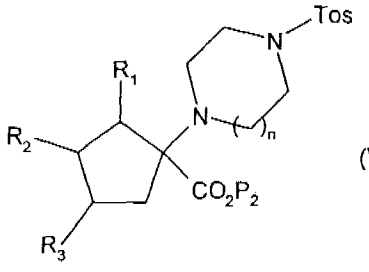
en el que se desprotege la función amina antes de hacerle reaccionar con el compuesto de la fórmula (IV) :



(IV)

en la que G_1 y G_2 representan cada uno un átomo de halógeno o un grupo *p*-toluenosulfoniloxi, Tos representa el grupo *para*-toluenosulfonilo, y n es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de la fórmula (V) :



(V)

en la que R_1, R_2, R_3, P_2, n y Tos son tal como se han definido precedentemente,

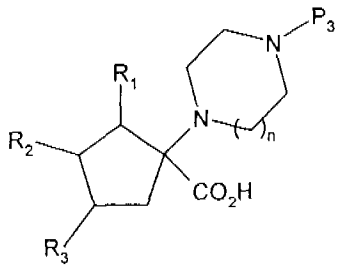
en el que se escinde el grupo *para*-toluenosulfonilo,

se desprotege la función ácido, y después se protege la función amina, para dar lugar al

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

440

compuesto de la fórmula (VI) :



(VI)

en la que R_1, R_2, R_3 y n son tal como se han definido precedentemente, y P_3 representa un grupo protector de la función amina,

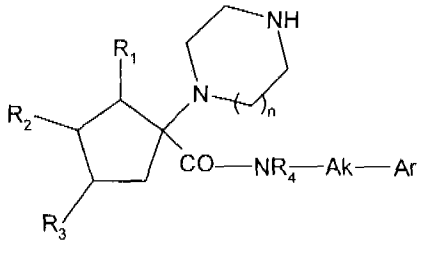
- dicho compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (I) para los cuales X representa $-(CO)-NR_4-Ak-$ o $-CH_2-NR_4-Ak$, con un compuesto de la fórmula (VII) :

$$HNR_4\text{-}Ak\text{-}Ar \qquad (VII)$$

en la que R_4, Ak y Ar son tal como se han definido en la fórmula (I),

en presencia de uno o varios agentes de acoplamiento,

para dar lugar, después de la desprotección de la amina cíclica, a los compuestos de la fórmula (Ia), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-(CO)-NR_4-Ak$:



(Ia)

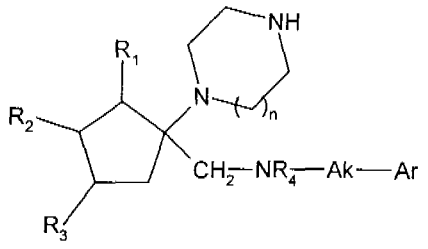
en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4 y Ak son tal como se han definido precedentemente, y Ar es tal

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

441
416

como se ha definido en la fórmula (I),

y se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (Ib), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-NR_4-Ak$, con un agente reductor, para dar lugar a los compuestos de la fórmula (Ib) :

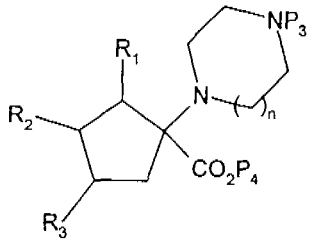


(Ib)

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak y Ar son tal como se han definido precedentemente,

- o bien dicho compuesto de la fórmula (VI) se esterifica, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-OAk-$ o $-CH_2-NR_4-(CO)-$,

para dar lugar al compuesto de la fórmula (VIII) :



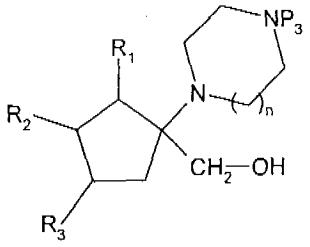
(VIII)

en la que R_1, R_2, R_3, n y P_3 son tal como se han definido precedentemente, y P_4 representa un grupo bencilo o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

que se pone en presencia de un agente reductor, para dar lugar al alcohol de la fórmula (IX) :

GERMAN FONSECA CHARAMBO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

442



(IX)

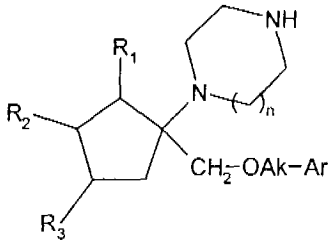
en la que R_1, R_2, R_3, n y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

dicho alcohol de la fórmula (IX) se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (Ic), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa el grupo -CH_2-O-Ak-, con un compuesto de la fórmula (X) :

Hal-Ak-Ar (X)

en la que Ak y Ar son tal como se han definido en la fórmula (I), y Hal representa un átomo de halógeno,

para dar lugar después de desprotección de la amina cíclica a los compuestos de la fórmula (Ic) :



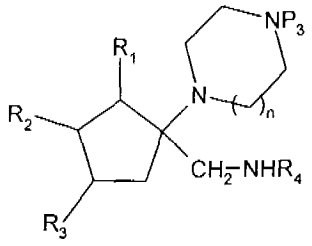
(Ic)

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ak y Ar son tal como se han definido precedentemente,

o dicho alcohol de la fórmula (IX) se transforma por las reacciones clásicas de la química orgánica, en la amina de la fórmula (XI) :

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

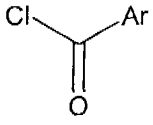
442
443



(XI)

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4, y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

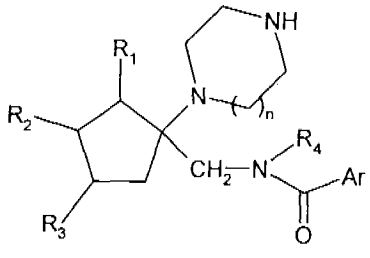
que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XII) :



(XII)

en la que Ar es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar, después de desprotección de la amina cíclica, a los compuestos de la fórmula (Id), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-NR_4-(CO)-$:



(Id)

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4 y Ar son tal como se han definido precedentemente,

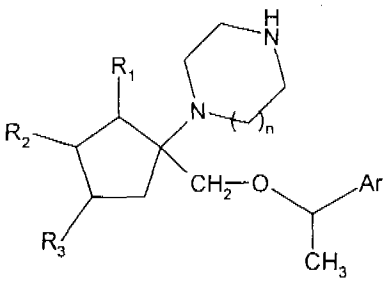
dichos compuestos de la fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) se purifican según una técnica clásica de purificación, donde se separan, cuando se desea, los isómeros ópticos, y se transforman, cuando se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula (Ie), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

643
444

los que X representa el grupo de la fórmula $-CH_2O-CH(CH_3)-$:



(Ie)

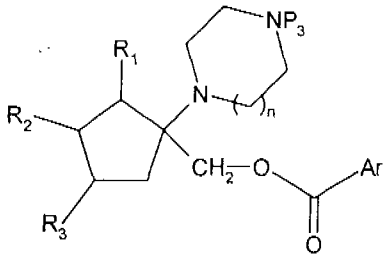
en la que R_1, R_2, R_3, n y Ar son tal como se han definido precedentemente,

se pueden obtener igualmente por condensación del compuesto de la fórmula (IX) con el compuesto de la fórmula (XIII) :

$$Ar\text{-}CO_2H \qquad (XIII)$$

en la que Ar es tal como se ha definido precedentemente,

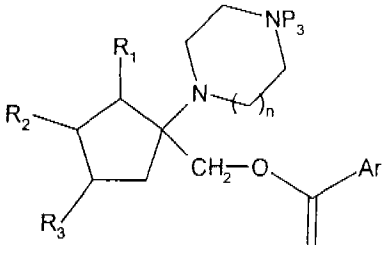
para dar lugar al compuesto de la fórmula (XIV) :



(XIV)

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ar y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

que se hace reaccionar con bis(ciclopentadienil)dimetiltitanio, para dar lugar al compuesto de la fórmula (XV) :



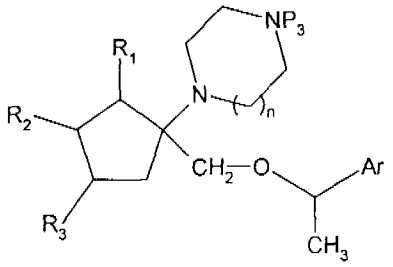
(XV)

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ar y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

que se hidrogena, para dar lugar al compuesto de la fórmula (XVI) :

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

494
445



(XVI)

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ar y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

en el que se desprotege la amina, para dar lugar al compuesto de la fórmula (Ie),
en el que se separan, cuando se desea, los isómeros ópticos, y que se transforma, cuando se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la recaptación de la serotonina y antagonistas NK_1. Son útiles, como medicamentos, para el tratamiento de los estados depresivos, estados de ansiedad, trastornos impulsivos, comportamientos agresivos, abuso de drogas, obesidad y trastornos del apetito, dolor e inflamación, demencias, estados psicóticos, perturbaciones de los ritmos cronobiológicos, náuseas y trastornos gastro-intestinales.
La presente invención tiene por objeto igualmente las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto de la fórmula (I), o su sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se citarán, más particularmente las que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), percutánea o transcutánea, nasal, rectal, perlingual, ocular o respiratoria y especialmente los comprimidos simples o grageados, comprimidos sublinguales, cápsulas duras, cápsulas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables o bebibles, aerosoles, gotas oculares o nasales.

La posología útil varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza y gravedad de la afección, y la toma de tratamientos eventuales asociados y se escalona de 0,5 mg a 500 mg en una o varias tomas al día.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

445
446

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Los productos de partida utilizados son productos conocidos o preparados según modos operatorios conocidos. Las diferentes preparaciones llevan a intermedios de síntesis útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos han sido determinadas según las técnicas espectrofotométricas usuales (infrarrojos, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas).

Por compuesto de configuración (1α), se entiende un compuesto elegido entre los compuestos de configuraciones absolutas (1R) y (1S), bien entendido que cuando el compuesto (1α) representa el compuesto de configuración (1R), entonces el compuesto (1β) representa el otro enantiómero.

Por compuesto de configuración (1α'), se entiende un compuesto elegido entre los compuestos de configuraciones absolutas (1R) y (1S), bien entendido que cuando el compuesto (1α') representa el compuesto de configuración (1R), entonces el compuesto (1β') representa el otro enantiómero.

Por compuesto de configuración (1RS), se entiende la mezcla racémica de los 2 enantiómeros de configuraciones absolutas (1R) y (1S).

PREPARACIÓN 1: Ácido (1RS)-1-[4-(*terc*-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.

Etapa A: (1RS)-1-[(Terc-butiloxicarbonil)-amino]-1-indanocarboxilato de bencilo.

A 0,140 moles de ácido 1-[(*terc*-butiloxicarbonil)-amino]-1-indanocarboxílico se añaden 750 ml de dimetilformamida, y después 0,147 moles de carbonato de cesio. Se agita a continuación durante 2h 30 min a temperatura ambiente, después se vierten gota a gota en 1/2 h 0,145 moles de bromuro de bencilo en solución en 150 ml de dimetilformamida y se agita durante 20 h a temperatura ambiente.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

406
447

Se filtran las sales minerales y se evapora el disolvente. Se redisuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca y después se evapora, para dar lugar al producto esperado.

IR ν: 3284 nm^{-1} –NH

1735-1672 cm^{-1} >C=0

***Etapa B*: (1RS)-1-Amino-1-indanocarboxilato de bencilo, hidrocloruro.**

Se añaden 0,471 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente a 2 l de acetato de etilo. Se hace pasar con agitación durante 1 h 15 min una corriente de ácido clorhídrico gas y después se continúa la agitación durante 20 h a temperatura ambiente. Por evaporación del acetato de etilo, se obtiene el producto esperado.

IR ν: 1741 cm^{-1} >C=0

***Etapa C*: (1RS)-1-[4-(Paratoluenosulfonil)1-piperazinil]-1- indanocarboxilato de bencilo.**

A 0,235 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente se añaden 750 ml de dimetilformamida, 750 ml de diisopropiletilamina y 0,235 moles de *N,N*-bis-(2-cloroetil)-paratolueno-sulfonamida. Se mantiene 48 h a reflujo y después se evaporan los disolventes. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca y se evapora. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de silice empleando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno – acetato de etilo 98-2, para dar lugar al producto esperado.

IR	ν	C=O	1728 cm^{-1}
		SO_2 asimétrico	1348 cm^{-1}
		SO_2 simétrico	1164 cm^{-1}

***Etapa D*: Ácido (1RS)-1-[4-(paratoluenosulfonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.**

A 0,181 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente se añaden 620 ml de dioxano, y después 620 ml de sosa 1 N y 360 ml de agua. Se mantiene 20 h a reflujo, y

GERMAN FONSECA-CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

447
448

después se evapora el dioxano. Se neutraliza por adición de 620 ml de ácido clorhídrico 1 N y después se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca y se evapora. El residuo se cristaliza en éter etílico y después se filtra, para dar lugar al producto esperado.

IR ν OH 1800-3000 cm^{-1}

C=O 1706 cm^{-1}

C=O 1596 cm^{-1}

SO_2 1348-1165 cm^{-1}

CH... 772-732 cm^{-1}

Etapa E: ***Ácido (1RS)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxílico, dihidrobromuro.***

A 100 ml de una solución al 30 % de ácido bromhídrico en ácido acético se añaden 40 ml de ácido acético, 12,5 mmoles de naftaleno y 12,5 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente. Se mantiene durante 1 h a reflujo y después se concentra. Se recoge el residuo con agua, se lava la fase acuosa con acetato de etilo y después se evapora. El residuo sólido se lava con acetonitrilo y después se seca, para dar lugar al producto esperado.

IR ν C=O 1740 cm^{-1}

Etapa F: ***Ácido (1RS)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.***

A 9,26 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente se añaden 40 ml de dioxano y 37 ml de sosa 1 N. A la solución obtenida, se añade gota a gota a temperatura ambiente una solución de 10,2 mmoles de dicarbonato de di-(*terc*-butilo) en 100 ml de dioxano. Se agita durante 5 h, y después se evapora el dioxano. Se lleva a pH= 4-5 mediante ácido clorhídrico 1 N, se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y se evapora, para dar lugar al producto esperado.

IR ν OH 2200-2300 cm^{-1}

C=O 1624-1731 cm^{-1}

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

448
449

PREPARACIÓN 2: Ácido 2-[4-(*terc*-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-2-indanocarboxílico.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la preparación 1, reemplazando, en la etapa A, el ácido 1-[(*terc*-butiloxicarbonil)-amino]-1-indanocarboxílico por el ácido 2-[(*terc*-butiloxicarbonil)-amino]-2-indanocarboxílico, y el bromuro de bencilo por el 1-bromoetano.

EJEMPLO 1: 1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (1RS)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxilato de bencilo.

A 63,5 mmoles del compuesto de la preparación 1 se añaden 550 ml de dimetilformamida y 66 mmoles de carbonato de cesio; se agita durante 2 h a temperatura ambiente y después se añade gota a gota en ½ h una solución de 65,7 mmoles de bromuro de bencilo en 50 ml de dimetilformamida. Se continúa la agitación durante 20 h a temperatura ambiente y después se evapora el disolvente. Se recoge el residuo con acetato de etilo; la fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora, para dar lugar al producto esperado bajo la forma de un aceite incoloro.

Etapa B: (1RS)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.

A 250 ml de tetrahidrofurano y 63,2 mmoles de hidruro de litio y aluminio, se añade en 1 h 15 min, manteniendo la temperatura del medio de reacción por debajo de 20 °C, una solución de 57,5 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 550 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición, se continúa la agitación 1/2 h a 20 °C, y después se hidroliza por 50 ml de isopropanol, seguidos de 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se filtra y se evapora el filtrado, y el residuo, redisuelto en acetato de etilo, se lava con agua. La fase orgánica secada y evaporada da lugar al producto esperado.

IR ν OH 3440 cm^{-1}

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

C=O 1691 cm^{-1}

<u>Etapa C</u>: 4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina.

A 30 ml de dimetilformamida y 5,4 mmoles de hidruro de sodio al 95 % se añade en 10 minutos una solución de 3,6 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de dimetilformamida. Se mantienen 1/2 h a 50-60 °C y después se deja volver a temperatura ambiente. Se añaden 0,36 mmoles de yoduro de tetrabutilamonio y después, en 10 min, una solución de 5,4 mmoles de bromuro de 3,5-dibromobencilo en 30 ml de dimetilformamida. Se continúa la agitación durante 20 h a temperatura ambiente.

Se evapora el disolvente, y después se redisuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava con agua y con una solución de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca y se evapora. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de silice (eluyente CH_2Cl_2-AcOEt 90-10), para dar lugar al producto esperado.

IR ν C=O 1688 cm^{-1}

<u>Etapa D</u>: 1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

A 2,75 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en solución en 30 ml de acetato de etilo, se añaden 15 ml de una solución 1 N de ácido clorhídrico en dioxano. Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente, el precipitado obtenido se filtra y se lava con acetato de etilo, y después se redisuelve en agua. Después de evaporación y secado, se obtiene el producto esperado.

<u>Microanálisis elemental</u>:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,60*	*4,74*	*5,06*	*12,82*
Encontrado	*45,95*	*4,80*	*5,12*	*13,16*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

450
451

EJEMPLO 2: **1-[(1RS)-1-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, reemplazando en la etapa C el bromuro de 3,5-dibromobencilo por el bromuro de 3,5-dimetilbencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,24*	*7,62*	*6,62*	*16,75*
Encontrado	*65,71*	*7,49*	*6,53*	*16,46*

EJEMPLO 3: **1-[2-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

Etapa A: 2-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-2-hidroximetil-indano.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A y B del Ejemplo 1, reemplazando en la etapa A el compuesto de la preparación 1 por el compuesto de la preparación 2.

Etapa B: 1-[2-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C y D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A precedente y de bromuro de 3,5-dimetilbencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,24*	*7,62*	*6,62*	*16,75*
Encontrado	*65,92*	*7,52*	*6,64*	*16,91*

EJEMPLO 4: **(1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Etapa A: ***(1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

A 2 mmoles del compuesto de la preparación 1, se añaden 50 ml de dimetilformamida, 2 mmoles de 3,5-dibromobencilamina, 2 mmoles de 1-hidroxibenzotriazol y 2 mmoles de diciclohexilcarbodiimida. Se agita 20 h a temperatura ambiente y después se evapora. Se recoge a continuación el residuo con acetato de etilo. Se elimina por filtración la diciclohexilurea formada, y después se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio, seguida por una solución saturada de cloruro de sodio. Después de secado, evaporación y purificación por cromatografía sobre gel de silice (eluyente CH_2Cl_2-AcOEt 95-5), se obtiene el producto esperado.

IR ν NH 3347 cm^{-1}

C=O 1668 cm^{-1}

Etapa B: ***(1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

A 1,6 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en solución en 30 ml de acetato de etilo, se añaden 15 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano, y después se agita el medio de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra, y después se redisuelve en 5 ml de agua.

Después de evaporación del agua y secado, se obtiene el producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*44,55*	*4,45*	*7,42*	*12,52*
Encontrado	*44,92*	*4,61*	*7,44*	*11,54*

EJEMPLO 5: N-[3,5-Bis(trifluorometil)-bencil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4 a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,44*	*4,63*	*7,72*	*11,88*
Encontrado	*51,42*	*4,73*	*7,71*	*10,82*

EJEMPLO 6: [3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-N-{[2-(1-piperazinil-indan-2-il]-metil}-metanamina, trihidrocloruro.

A 3 mmoles del compuesto del Ejemplo 5 en solución en 80 ml de tetrahidrofurano, se añaden bajo nitrógeno y en 20 min, 30 mmoles de una solución 2 N de dimetilsulfuro de borano en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se lleva enseguida a reflujo durante 18 h, y después se vuelve a temperatura ambiente. Se añaden entonces gota a gota 50 ml de ácido clorhídrico 4 N, y después se lleva de nuevo a reflujo durante 20 h, antes de evaporar los disolventes, alcalinizar con sosa y extraer la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca y después se evapora. Después de purificación por cromatografía, salificación por ácido clorhídrico y evaporación, se obtiene después de secado el producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*49,69*	*5,02*	*7,56*	*17,22*
Encontrado	*49,77*	*5,01*	*7,38*	*17,37*

EJEMPLO 7: N-Bencil N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4 a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-bencil-N-metilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,66*	*6,99*	*9,95*	*15,37*
Encontrado	*63,64*	*6,71*	*10,24*	*15,86*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

453
454

EJEMPLO 8: **1-[(1α)-1-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto del Ejemplo 2.

EJEMPLO 9: **1-[(1β)-1-(3,5-Dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros obtenidos por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto del Ejemplo 2.

EJEMPLO 10: **(1RS)-N-[3,5-Bis(trifluorometil)-bencil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*50,75*	*4,63*	*7,72*	*13,03*
Encontrado	*51,08*	*4,86*	*7,79*	*13,45*

EJEMPLO 11: **(1RS)-N-Bencil-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,27*	*6,86*	*9,73*	*17,91*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

454
455

EJEMPLO 12: 1-[2-(Bifenil-4-ilmetoximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de bifenil-4-ilmetilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*68,78*	*6,84*	*5,94*	*15,04*
Encontrado	*69,38*	*7,09*	*5,99*	*15,03*

EJEMPLO 13: 1-[2-(3,5-Dimetoxi-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-dimetoxibencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,66*	*7,08*	*6,15*	*15,57*
Encontrado	*60,96*	*7,30*	*6,07*	*15,71*

EJEMPLO 14: 1-[2-(3,5-Dicloro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-diclorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Encontrado	*54,08*	*5,31*	*6,12*	*30,15*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

455
456

EJEMPLO 15: 1-[2-(3,4-Dicloro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,4-diclorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Encontrado	*53,99*	*5,46*	*6,03*	*29,99*

EJEMPLO 16: 1-[2-(3,5-Dibromo-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-dibromobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,60*	*4,74*	*5,06*	*12,82*
Encontrado	*45,48*	*4,83*	*5,03*	*12,79*

EJEMPLO 17: 1-[2-[3,5-Bis(trifluorometil)-benciloximetil]-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,99*	*4,93*	*5,27*	*13,34*
Encontrado	*52,48*	*5,05*	*5,34*	*13,12*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

451
458

EJEMPLO 21: N-(3,5-Diclorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Encontrado	*53,30*	*5,34*	*9,00*	*28,89*

EJEMPLO 22: (1α)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1RS)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de (1S)-1-fenetilamina.

Etapa B: (1α)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1α)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,69*	*7,21*	*9,85*	*16,54*

EJEMPLO 23: (1β)-N-[(1S)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 22.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,57*	*7,08*	*9,90*	*16,32*

EJEMPLO 24: (1α)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1RS)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de (1R)-1-fenetilamina.

Etapa B: (1α)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

460

Etapa C: (1α)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,69*	*7,21*	*9,85*	*16,54*

EJEMPLO 25: (1β)-N-[(1R)-1-Fenetil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 24.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,71*	*7,25*	*9,92*	*16,27*

EJEMPLO 26: (1RS)-N-(2-Fenetil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4 reemplazando en la etapa A, la 3,5-dibromobencilamina por la 2-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,34*	*7,17*	*9,83*	*16,65*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

461

EJEMPLO 27: (1RS)-N-(3,4-Diclorobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4 reemplazando en la etapa A, la 3,5-dibromobencilamina por la 3,4-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Encontrado	*53,26*	*5,52*	*8,83*	*28,98*

EJEMPLO 28: 2-(1-Piperazinil)-N-(3-piridilmetil)-2-indanocarboxamida, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-piridilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Encontrado	*53,94*	*6,20*	*12,30*	*23,76*

EJEMPLO 29: 2-(1-Piperazinil)-N-(2-tienilmetil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-tienilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculado	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Encontrado	*54,96*	*6,07*	*10,75*	*7,53*	*16,56*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

EJEMPLO 30: 2-(1-Piperazinil)-N-[4-(trifluorometil)-bencil]-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-(trifluorometil)-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Encontrado	*55,13*	*5,43*	*8,93*	*14,98*

EJEMPLO 31: N-(2-Fenetil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*63,42*	*6,91*	*10,06*	*16,63*

EJEMPLO 32: N-(1-Naftil-metil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 1-naftilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,50*	*6,38*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*65,86*	*6,52*	*9,83*	*14,72*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

EJEMPLO 33: (1RS)-N-(2,4-Diclorobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 2,4-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Encontrado	*53,69*	*5,31*	*8,84*	*30,27*

EJEMPLO 34: (1RS)-1-(1-Piperazinil)-N-(3-tienilmetil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 3-tienilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculado	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Encontrado	*55,68*	*6,33*	*10,28*	*7,62*	*17,79*

EJEMPLO 35: (1RS)-1-(1-Piperazinil)-N-(2-tienilmetil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 2-tienilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculado	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Encontrado	*55,73*	*6,35*	*10,30*	*7,76*	*17,49*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

463
464

EJEMPLO 36: (1RS)-N-(3,5-Diclorobencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, reemplazando en la etapa A la 3,5-dibromobencilamina por la 3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*66,94*	*6,45*	*8,67*	*14,64*
Encontrado	*66,26*	*6,41*	*8,57*	*14,09*

EJEMPLO 37: N-(Bifenil-4-ilmetil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bifenil-4-ilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*66,94*	*6,45*	*8,67*	*14,64*
Encontrado	*66,26*	*6,41*	*8,57*	*14,09*

EJEMPLO 38: N-(3,5-Dimetilbencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,50*	*7,28*	*10,23*	*16,19*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

464
465

EJEMPLO 39: N-[(1R)-1-Fenetil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1R)-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,49*	*7,03*	*10,44*	*16,97*

EJEMPLO 40: N-[(1S)-1-Fenetil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1S)-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,83*	*7,10*	*10,34*	*16,19*

EJEMPLO 41: (1RS)-N-(2-Metoxibencil)-1-(1-piperazinil)-1- indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de 2-metoxibencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Encontrado	*59,71*	*6,91*	*9,41*	*15,88*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

461
466

EJEMPLO 42: (1RS)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de 3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*62,89*	*7,53*	*9,44*	*16,06*

EJEMPLO 43: 2-(1-Piperazinil)-N-(3-tienilmetil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-tienilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculado	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Encontrado	*55,34*	*6,53*	*9,93*	*7,96*	*17,70*

EJEMPLO 44: N-(3,5-Difluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-difluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,76*	*5,67*	*9,46*	*15,96*
Encontrado	*57,26*	*5,74*	*9,45*	*15,41*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

466
467

EJEMPLO 45: N-(4-Metoxibencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-metoxibencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Encontrado	*59,45*	*6,79*	*10,41*	*16,36*

EJEMPLO 46: N-(4-Bromobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-bromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Encontrado	*52,30*	*5,36*	*8,90*	*13,95*

EJEMPLO 47: N-(3-Bromobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-bromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Encontrado	*52,08*	*5,60*	*8,84*	*14,43*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

461
468

EJEMPLO 48: N-(4-Clorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-clorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,96*	*5,92*	*9,49*	*24,02*
Encontrado	*57,22*	*6,03*	*9,46*	*24,07*

EJEMPLO 49: N-Bencil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*61,77*	*6,66*	*10,29*	*17,36*
Encontrado	*61,09*	*6,74*	*10,24*	*16,80*

EJEMPLO 50: (1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3,5-dibromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,11*	*4,73*	*7,14*	*12,96*

EJEMPLO 51: (1RS)-1-[1-(3,5-Bis(trifluorometil)-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

468
469

compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,99*	*4,93*	*5,27*	*13,34*
Encontrado	*52,31*	*4,77*	*5,28*	*13,54*

EJEMPLO 52: 1-[(1RS)-1-(3,5-Dicloro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3,5-diclorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Encontrado	*54,97*	*5,81*	*6,00*	*29,88*

EJEMPLO 53: 1-[(1RS)-1-(3-(Trifluorometil)-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3-(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,03*	*5,87*	*6,05*	*15,30*
Encontrado	*56,75*	*6,33*	*5,81*	*15,16*

EJEMPLO 54: 2-(1-Piperazinil)-N-(2-piridilmetil)-2-indanocarboxamida, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-piridilmetilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

469
470

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Encontrado	*52,54*	*6,13*	*12,00*	*23,85*

EJEMPLO 55: 2-(1-Piperazinil)-N-(3-piridilmetil)-2-indanocarboxamida, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-piridilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Encontrado	*53,92*	*5,94*	*12,43*	*24,62*

EJEMPLO 56: N-(2-Bromobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-bromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Encontrado	*52,54*	*5,33*	*8,66*	*13,77*

EJEMPLO 57: N-(4-Fluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-fluorobencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,16*	*6,15*	*9,86*	*16,63*
Encontrado	*58,93*	*6,04*	*9,69*	*16,81*

EJEMPLO 58: N-(4-Metilbencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-metilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Encontrado	*62,15*	*6,60*	*9,78*	*17,06*

EJEMPLO 59: N-(3,5-Dibromobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-dibromobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*44,55*	*4,45*	*7,42*	*12,52*
Encontrado	*44,53*	*4,76*	*7,35*	*12,22*

EJEMPLO 60: N-[3,5-Bis(trifluorometil)-bencil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-bis(trifluorometil)bencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

471
472

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,37*	*4,94*	*7,78*	*9,84*
Encontrado	*53,21*	*5,15*	*7,63*	*9,78*

EJEMPLO 61: 2-(1-Piperazinil)-N-[4-(trifluorometil)-bencil]-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 4-(trifluorometil)-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Encontrado	*55,24*	*5,32*	*8,62*	*14,70*

EJEMPLO 62: N-(2-Naftilmetil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 2-naftilmetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,50*	*6,38*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*66,04*	*6,22*	*9,00*	*15,29*

EJEMPLO 63: N-(3,5-Difluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3,5-difluorobencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

471
473

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,76*	*5,67*	*9,46*	*15,96*
Encontrado	*56,87*	*5,81*	*9,49*	*15,99*

EJEMPLO 64: (1RS)-1-[1-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,89*	*5,44*	*5,82*	*14,73*
Encontrado	*54,78*	*5,58*	*5,79*	*14,65*

EJEMPLO 65: (1RS)-1-(1-Piperazinil)-N-[3-(trifluorometil)-bencil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de 3-(trifluorometil)-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Encontrado	*56,07*	*5,78*	*8,79*	*14,73*

EJEMPLO 66: (1RS)-1-(1-Piperazinil)-N-metil-N-[3-(trifluorometil)-bencil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3-(trifluorometil)-bencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,33*	*5,76*	*8,57*	*14,46*
Encontrado	*56,10*	*5,78*	*8,47*	*14,72*

EJEMPLO 67: N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,52*	*5,50*	*8,68*	*27,84*

EJEMPLO 68: (1RS)-N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3,5-difluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,73*	*6,29*	*9,06*	*15,71*

EJEMPLO 69: (1RS)-N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilamina.

474
475

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,34*	*5,35*	*8,27*	*13,95*
Encontrado	*53,78*	*5,68*	*8,11*	*14,83*

EJEMPLO 70: (1RS)-1-[1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Encontrado	*58,36*	*6,04*	*6,49*	*16,30*

EJEMPLO 71: N-(3,5-Dibromobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-dibromobencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 506,0

EJEMPLO 72: N-[3-(Trifluorometil)-bencil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-(trifluorometil)-bencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 418,2

EJEMPLO 73: N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

475
476

compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-difluorobencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 386,2

EJEMPLO 74: N-(3,5-Dimetilbencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-dimetilbencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 378,3

EJEMPLO 75: N-Bencil-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 7.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 336,2

EJEMPLO 76: N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,45*	*5,10*	*8,50*	*14,34*
Encontrado	*53,55*	*5,29*	*8,73*	*13,74*

EJEMPLO 77: N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 73.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

476
477

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,95*	*6,29*	*8,74*	*22,12*
Encontrado	*54,98*	*6,49*	*8,51*	*22,00*

EJEMPLO 78: N-3,5-(Dimetilbencil)-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 74.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 364,3

EJEMPLO 79: N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, trihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 67.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 404,2

EJEMPLO 80: N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilamina.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 436,2

EJEMPLO 81: N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 80.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

472
478

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,88*	*5,91*	*8,50*	*14,34*
Encontrado	*55,50*	*6,32*	*7,98*	*14,47*

EJEMPLO 82: N-[3-(Trifluorometil)-bencil]-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 72.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,99*	*6,35*	*8,82*	*14,88*
Encontrado	*57,60*	*6,70*	*8,59*	*14,33*

EJEMPLO 83: N-[3,5-Bis-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 60.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,95*	*5,37*	*7,72*	*13,02*
Encontrado	*52,87*	*5,80*	*7,42*	*12,74*

EJEMPLO 84: (1RS)-N-(3,5-Dibromobencil)-N-etil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-etil-3,5-dibromobencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

478
479

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Encontrado	*46,42*	*5,16*	*6,96*	*11,59*

EJEMPLO 85: (1RS)-N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,22*	*5,61*	*8,67*	*29,81*

EJEMPLO 86: (1α)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxilato de bencilo.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros obtenidos por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 1.

Etapa B: Ácido (1α)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F de la preparación 1, a partir del compuesto de la etapa A precedente.

Etapa C: (1α)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

compuesto de la etapa B precedente y de 3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*62,93*	*7,30*	*9,50*	*16,40*

EJEMPLO 87: (1β)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: Ácido (1β)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxílico.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa F de la preparación 1, a partir del segundo de los enantiómeros separados en la etapa A del Ejemplo 86.

Etapa B: (1β)-N-(3,5-Dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la etapa A precedente y de 3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,46*	*7,24*	*9,61*	*16,77*

EJEMPLO 88: N-(3,5-Dibromobencil)-N-metil-[2-(1-piperazinil)-indan-2-il]-metanamina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 6, a partir del compuesto del Ejemplo 71.

Espectrometría de masas: ESI: $[M+H]^+$ m/z 492,1

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

480
481

EJEMPLO 89: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-1-(3,5-dimetilfenil)-etilamina.

Etapa B: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*63,16*	*7,59*	*9,09*	*15,93*

EJEMPLO 90: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 89.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*64,35*	*7,60*	*9,39*	*15,45*

EJEMPLO 91: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-1-(3,5-dimetilfenil)-etilamina.

Etapa B: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*64,49*	*7,75*	*9,57*	*15,33*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

482
483

EJEMPLO 92: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 91.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*64,00*	*7,66*	*9,31*	*16,13*

EJEMPLO 93: (1RS)-N-(3,5-Dimetilbencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de N-metil-3,5-dimetilbencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,75*
Encontrado	*64,79*	*7,38*	*9,57*	*14,78*

EJEMPLO 94: (1α)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1RS)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y de (S)-2-fenilglicinol.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

483
484

Etapa B: ***(1α)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1α)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Encontrado	*59,95*	*6,43*	*9,35*	*16,25*

EJEMPLO 95: (1β)-N-[(1S)-2-Hidroxi-1-feniletil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 94.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Encontrado	*59,95*	*6,64*	*9,50*	*16,42*

EJEMPLO 96: N-[(1R)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (R)-1-(3,5-dimetilfenil)-etilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Encontrado	*64,34*	*7,04*	*9,45*	*16,22*

EJEMPLO 97: N-{[2-(1-Piperazinil)-indan-2-il]-metil}-3,5-bis(trifluorometil)-benzamida, dihidrocloruro.

***Etapa A:* 2-Azidometil-2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-2-indano.**

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 3 con aziduro de difenilfosforilo (DPPA) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), según el procedimiento descrito en *J. Org Chem.* 1993, 58, 5886-5888, y después purificación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 98/2).

IR: N_3: 2095 cm^{-1} CO: 1692 cm^{-1}

***Etapa B:* 2-Aminometil-2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-2-indano.**

Se disuelven 2,35 mmoles del compuesto obtenido en la etapa A precedente en 80 ml de tetrahidrofurano, y después se añaden 2,59 mmoles de trifenilfosfina y se agita durante ¼ h. Se añaden a continuación 10 ml de agua y se continúa la agitación durante 24 h. Después de evaporación de los disolventes, el producto se purifica por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/metanol/amoniaco 85/15/1) para dar lugar al producto esperado.

***Etapa C:* N-{[2-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-indan-2-il]-metil}-3,5-bis(trifluorometil)benzamida**

Se disuelven 2 mmoles de la amina obtenida en la etapa B precedente en 15 ml de tetrahidrofurano, y después se enfrían a 0 °C y se añade gota a gota una solución de 2 mmoles de cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)-benzoilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Se agita a continuación durante 1 h, se evapora el disolvente, se redisuelve en cloruro de metileno y

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

487
486

se lava sucesivamente con una solución de bicarbonato de sodio, una solución de ácido cítrico al 10 % y después con agua. Después de evaporación y cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 98/2), se recoge el producto esperado.

Etapa D: ***N-{[2-(1-Piperazinil)-indan-2-il]-metil}-3,5-bis(trifluorometil)-benzamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*50,75*	*4,63*	*7,72*	*13,03*
Encontrado	*51,52*	*4,84*	*7,72*	*12,72*

EJEMPLO 98: N-[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1α)-1-(3,5-dibromofenil)-etilamina.

Punto de fusión: 178-180 °C.

EJEMPLO 99: N-[(1S)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (S)-1-(3,5-dimetilfenil)-etilamina.

Punto de fusión: 175 °C.

EJEMPLO 100: N-[(1β)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

486
487

compuesto de la preparación 2 y de (1β)-1-(3,5-dibromofenil)-etilamina.

Punto de fusión: 192-194 °C.

EJEMPLO 101: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

La (1RS)-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina se salifica con ácido (L)-tártrico, se separa la mezcla de diastereoisómeros así obtenida, y después se efectúa una vuelta a la base sobre cada uno de los dos diastereoisómeros.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así obtenidos.

Etapa B: (1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir de la preparación 1 y del compuesto obtenido en la etapa A precedente.

Etapa C: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa B.

Etapa D: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

402
488

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*52,46*	*5,10*	*7,50*	*12,06*

EJEMPLO 102: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 101.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*51,97*	*5,00*	*7,38*	*11,79*

EJEMPLO 103: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros obtenidos en la etapa A del Ejemplo 101.

Etapa B: (1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y del compuesto obtenido en la etapa A precedente.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

489
489

Etapa C: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa B.

Etapa D: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	% H	% N	%Cl
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*51,05*	*4,68*	*7,24*	*12,25*

EJEMPLO 104: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 103.

Microanálisis elemental:

	% C	% H	% N	%Cl
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*52,43*	*5,16*	*7,52*	*11,94*

EJEMPLO 105: 1-[(1RS)-1-(3-Bromo-5-fluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Encontrado	*51,96*	*5,28*	*5,56*	*14,36*

EJEMPLO 106: 1-[(1RS)-1-(3-Cloro-5-fluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 1 y de bromuro de 3-cloro-5-fluorobencilo.

Espectrometría de masas: ESI (H_2O/CH_3CN): $[M+H]^+$ m/z 375.2 Th

EJEMPLO 107: 1-[2-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Encontrado	*58,49*	*6,07*	*6,47*	*17,04*

EJEMPLO 108: N-[(1S)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(1S)-1-(3,5-dimetilfenil)-etil]-N-metilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*64,65*	*7,60*	*9,05*	*15,27*
Encontrado	*64,66*	*7,66*	*9,29*	*15,18*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

490
491

EJEMPLO 109: N-[(1R)-1-(3,5-Dimetilfenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(1R)-1-(3,5-dimetilfenil)-etil]-N-metilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*64,65*	*7,60*	*9,05*	*15,27*
Encontrado	*64,66*	*7,66*	*9,29*	*15,18*

EJEMPLO 110: 1-[2-(3-Bromo-5-fluoro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Encontrado	*51,37*	*5,33*	*5,67*	*14,72*

EJEMPLO 111: N-[(1R)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1R)-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,58*	*5,55*	*8,45*	*28,63*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

EJEMPLO 112: 1-[2-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,89*	*5,44*	*5,82*	*14,73*
Encontrado	*55,40*	*5,53*	*5,69*	*14,90*

EJEMPLO 113: N-[(1S)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)-fenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1S)-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Encontrado	*51,10*	*4,77*	*7,22*	*12,30*

EJEMPLO 114: 1-[2-(3-Cloro-5-fluoro-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 1, a partir del compuesto de la preparación 2 y de bromuro de 3-cloro-5-fluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,33*	*5,85*	*6,26*	*23,75*
Encontrado	*56,40*	*6,00*	*6,25*	*23,67*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

491
493

EJEMPLO 115: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α')-1-[3,5-Dibromofenil]-etilamina.

La (1RS)-1-[3,5-dibromofenil]-etilamina se salifica con ácido (L)-tártrico, se separa la mezcla de diastereoisómeros así obtenida, y después se efectúa una vuelta a la base sobre cada uno de los dos diastereoisómeros.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así obtenidos.

Etapa B: (1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir de la preparación 1 y del compuesto obtenido en la etapa A precedente.

Etapa C: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa B.

Etapa D: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,94*	*4,77*	*7,02*	*11,32*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

EJEMPLO 116: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 115.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,58*	*4,80*	*6,98*	*11,64*

EJEMPLO 117: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β')-1-[3,5-Dibromofenil]-etilamina.

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros obtenidos en la etapa A del Ejemplo 115.

Etapa B: (1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 1 y del compuesto obtenido en la etapa A precedente.

Etapa C: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por separación por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa B.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2770
DICIEMBRE 12 DE 2003

494
495

Etapa D: ***(1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa C precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,70*	*4,76*	*7,06*	*11,08*

EJEMPLO 118: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 117.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Encontrado	*45,53*	*4,56*	*7,10*	*12,08*

EJEMPLO 119: N-[(1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Etapa B: ***N-[(1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: ***N-[(1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Encontrado	*54,73*	*5,88*	*8,26*	*13,89*

EJEMPLO 120: N-[(1β)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 119 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Encontrado	*54,95*	*5,96*	*8,15*	*13,41*

EJEMPLO 121: N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

496
497

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: ***N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,87*	*5,86*	*9,08*	*15,47*

EJEMPLO 122: N-[(1β)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 121 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*58,30*	*5,88*	*9,14*	*15,61*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

EJEMPLO 123: **(1α)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Encontrado	*52,16*	*5,37*	*6,93*	*11,94*

EJEMPLO 124: **(1β)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-N-metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Encontrado	*52,99*	*5,15*	*7,20*	*12,21*

EJEMPLO 125: **(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

Etapa A: ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Etapa B: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,22*	*6,30*	*8,85*	*15,62*

EJEMPLO 126: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 125.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,15*	*6,31*	*8,84*	*15,38*

EJEMPLO 127: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,38*	*6,36*	*8,88*	*15,69*

EJEMPLO 128: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 127.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,38*	*6,33*	*8,87*	*15,34*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

EJEMPLO 129: N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de 3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,74*	*5,47*	*9,12*	*15,39*
Encontrado	*55,24*	*5,61*	*9,06*	*15,29*

EJEMPLO 130: N-[(1S)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1S)-1-[3,5-diclorofenil]-etilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,53*	*5,59*	*8,52*	*28,80*

EJEMPLO 131: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro

Etapa A: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

GERMAN FONSECA CHARARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Etapa B: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,21*	*5,69*	*8,04*	*28,87*

EJEMPLO 132: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 131.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,26*	*5,40*	*8,04*	*28,03*

EJEMPLO 133: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,00*	*5,54*	*8,08*	*28,19*

EJEMPLO 134: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 133.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*53,80*	*5,62*	*7,93*	*27,54*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

504
503

EJEMPLO 135: N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Encontrado	*55,54*	*5,95*	*8,81*	*22,55*

EJEMPLO 136: N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

Etapa B: N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: N-[(1α)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

505
504

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Encontrado	*57,93*	*6,09*	*8,62*	*15,18*

EJEMPLO 137: N-[(1β)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 136 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Encontrado	*57,83*	*6,35*	*8,64*	*15,56*

EJEMPLO 138: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-indanocarboxamida, dihidrocloruro

Etapa A: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-dibromofenil)-etilamina.

Etapa B: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

806
505

Etapa C: (1α)-N-[(1α')- 1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil -1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Encontrado	*46,62*	*5,05*	*6,78*	*11,01*

EJEMPLO 139: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 138.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Encontrado	*46,14*	*5,05*	*6,65*	*11,14*

EJEMPLO 140: N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

507
J46

***Etapa B**: N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida*

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

***Etapa C**: N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.*

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Encontrado	*53,00*	*5,39*	*7,20*	*12,03*

EJEMPLO 141: N-{(1β)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etil}-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 140 se salifica por el 'ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,03*	*5,27*	*7,84*	*6,61*
Encontrado	*56,54*	*5,44*	*7,66*	*6,49*

EJEMPLO 142: N-[(1*R*)-1-Feniletil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1*R*)-N-metil-1-fenetilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

508
507

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,25*	*7,34*	*9,35*	*16,78*

EJEMPLO 143: N-[(1*S*)-1-Feniletil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de (1*S*)-N-metil-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,81*	*7,29*	*9,48*	*16,72*

EJEMPLO 144: (1α)-N-[(1*S*)-1-Feniletil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (1*S*)-N-metil-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*62,68*	*7,29*	*9,25*	*16,04*

EJEMPLO 145: (1β)-N-[(1*S*)-1-Feniletil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (1*S*)-N-metil-1-fenetilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,51*	*7,54*	*9,47*	*16,06*

EJEMPLO 146: (1β)-N-[(1*R*)-1-Feniletil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (1*R*)-N-metil-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*63,63*	*7,67*	*9,68*	*15,51*

EJEMPLO 147: (1α)-N-[(1*R*)-1-Feniletil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (1*R*)-N-metil-1-fenetilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Encontrado	*62,87*	*7,16*	*9,06*	*15,95*

EJEMPLO 148: N-[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A:* *N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

510
509

compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-(3,5-dibromofenil)-etilamina.

Etapa B: N-[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: N-[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.
Espectrometría de masas: $M+H]^+=519,1$

EJEMPLO 149: N-[(1β)-1-(3,5-Dibromofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 148 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.
Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Encontrado	*46,99*	*4,85*	*6,90*	*11,28*

EJEMPLO 150: (RS)-1-{2-[(1-(3,5-Dimetilfenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (RS)-4-(2-{[(3,5-Dimetilbenzoil)oxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

541
570

A 4,8 g del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 3 y 2,16 g de ácido 3,5-dimetilbenzoico en solución en 10 ml de cloruro de metileno, se añaden a 0 °C 2,76 g de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 150 mg de dimetilaminopiridina. Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente, se evapora el disolvente, se redisuelve el residuo en acetato de etilo, y después la fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora. El resto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 92,5 / 7,5), para dar lugar al producto esperado.

Punto de fusión: 139 °C.

Etapa B: 4-[2-({[1-(3,5-Dimetilfenil)vinil]oxi}metil)-indan-2-il]-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

A 4,55 g del producto obtenido en la etapa precedente en solución en 40 ml de tetrahidrofurano se añaden 19,4 ml de una solución 1 M de dimetil-titanoceno en tolueno. A continuación la mezcla se lleva a reflujo bajo nitrógeno. Después de 6 h de agitación a reflujo, se vuelven a añadir 9,7 ml de la solución de titanoceno y se continúa el reflujo durante 18 h. Después de volver a temperatura ambiente, se añaden 300 ml de pentano y se filtra la mezcla. Se evapora el filtrado y después se cromatografía el residuo sobre gel de silice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 90/10), para dar lugar al producto esperado.

Punto de fusión: 128 °C.

Etapa C: (RS)-4-(2-{[1-(3,5-Dimetilfenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

A 1,6 g del producto obtenido en la etapa precedente en solución en 40 ml de tolueno y 20 ml de etanol anhidro, se añaden, después de desgasificación, 165 mg (5 % molar) de cloruro de tris-trifenilfosfina-rodio. La mezcla se hidrogena a continuación durante 20 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. Después de evaporación de los disolventes y cromatografía sobre gel de silice (eluyente: diclorometano / acetato de etilo 80/20), se obtiene el producto esperado.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

512
511

IR: >=CO 1688 cm^{-1}.

Etapa D: ***(RS)-1-{2-[(1-(3,5-Dimetilfenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*65,90*	*7,83*	*6,40*	*16,21*
Encontrado	*66,36*	*8,34*	*6,43*	*15,98*

EJEMPLO 151: 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(RS)-4-(2-{[1-(3,5-Diclorofenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido 3,5-diclorobenzoico.

Etapa B: ***4-(2-{[(1α)-1-(3,5-Diclorofenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

513
512

Etapa C: 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Diclorofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,25*	*5,90*	*5,86*	*29,65*
Encontrado	*55,17*	*6,29*	*5,65*	*28,95*

EJEMPLO 152: 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Diclorofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 151 se hace reaccionar con ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,25*	*5,90*	*5,86*	*29,65*
Encontrado	*55,63*	*6,24*	*5,65*	*29,48*

EJEMPLO 153: 1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros obtenidos por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1.

Etapa B: 4-((1α)-1-{[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de ácido 3,5-

514
513

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

difluorobenzoico.

Etapa C: 4-((1α)-1-{[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa por cromatografía sobre silice. El producto esperado es el primero de los diastereoisómeros así separados.

Etapa D: 1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*60,09*	*6,38*	*5,88*	*16,00*

EJEMPLO 154: 1-{(1α)-1-[((1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 153 con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*58,86*	*6,18*	*6,05*	*15,85*

EJEMPLO 155: 1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

515
514

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros obtenidos por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1.

Etapa B: ***4-((1β)-1-{[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de ácido 3,5-difluorobenzoico.

Etapa C: ***4-((1β)-1-{[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa por cromatografía sobre silice. El producto esperado es el primero de los diastereoisómeros así separados.

Etapa D: ***1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*58,91*	*6,38*	*6,12*	*16,07*

EJEMPLO 156: 1-{((1β)-1-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa C del Ejemplo 155 con ácido clorhídrico.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

516

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*59,58*	*6,41*	*5,93*	*15,94*

EJEMPLO 157: 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(RS)-4-(2-{[1-(3,5-Dibromofenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido 3,5-dibromobenzoico.

Etapa B: ***4-(2-{[(1α)-1-(3,5-Dibromofenil)etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: ***1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,59*	*4,98*	*4,94*	*12,50*
Encontrado	*47,21*	*4,73*	*4,95*	*12,54*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

EJEMPLO 158: 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Dibromofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 157 se hace reaccionar con ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*46,59*	*4,98*	*4,94*	*12,50*
Encontrado	*46,73*	*4,70*	*4,95*	*12,70*

EJEMPLO 159: 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: 4-((1α)-1-{[(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 153 y de ácido 3,5-bis(trifluorometil)-benzoico.

Etapa B: 4-((1α)-1-{[(1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa por cromatografía sobre silice. El producto esperado es el primero de los diastereoisómeros así separados.

Etapa C: 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*52,93*	*5,38*	*5,00*	*13,11*

EJEMPLO 160: 1-{(1α)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 159 con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*53,35*	*5,16*	*5,09*	*12,63*

EJEMPLO 161: 1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: 4-((1β)-1-{[(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 155 y de ácido 3,5-bis(trifluorometil)-benzoico.

Etapa B: 4-((1β)-1-{[(1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]etoxi]metil}-indan-1-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa por cromatografía sobre silice. El producto esperado es el primero de los diastereoisómeros así separados.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

519
518

Etapa C: 1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*52,96*	*5,19*	*4,91*	*12,76*

EJEMPLO 162: 1-{(1β)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-1-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 161 con ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*53,37*	*5,18*	*4,94*	*12,78*

EJEMPLO 163: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

510
519

Etapa B: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.
Espectrometría de masas ESI/FIA/HR y MS/MS: [M+H]+=400.

EJEMPLO 164: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 163.
Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Encontrado	*57,89*	*5,96*	*8,43*	*15,40*

EJEMPLO 165: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-difluorofenil)-etilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

321
510

Etapa B: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Encontrado	*58,31*	*5,95*	*8,40*	*14,17*

EJEMPLO 166: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 165.

Espectrometría de masas ESI/FIA/HR y MS/MS: [M+H]+=400.

EJEMPLO 167: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

822
54

Etapa B: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	% H	% N	%Cl
Calculado	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Encontrado	*55,18*	*5,79*	*8,06*	*12,57*

EJEMPLO 168: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 167.

Microanálisis elemental:

	% C	% H	% N	%Cl
Calculado	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Encontrado	*53,93*	*5,78*	*7,90*	*14,03*

EJEMPLO 169: (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

523
52

4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-N-metil-1-(3,5-diclorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.***

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: ***(1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Espectrometría de masas ESI/FIA/HR y MS/MS: [M+H]+=432.

EJEMPLO 170: (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Diclorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 169.

Espectrometría de masas ESI/FIA/HR y MS/MS: [M+H]+=432.

EJEMPLO 171: 1-{2-[((1RS)-1-(3,5-Difluorofenil)-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido 3,5-difluorobenzoico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Encontrado	*59,46*	*6,61*	*6,15*	*15,40*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

524
T23

EJEMPLO 172: 1-{2-[((1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Encontrado	*52,82*	*5,14*	*5,05*	*12,77*

EJEMPLO 173: 1-{2-[((1α)-1-Fenil-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (RS)-4-(2-{[1-Fenil-etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a C del Ejemplo 150, reemplazando en la etapa A el ácido 3,5-dimetilbenzoico por el ácido benzoico.

Etapa B: 4-(2-{[(1α)-1-Fenil-etoxi]metil}-indan-2-il)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo.

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.

El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: 1-{2-[((1α)-1-Fenil-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene por reacción del compuesto obtenido en la etapa precedente con ácido clorhídrico.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

825
J 24

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*64,54*	*7,39*	*6,84*	*17,32*
Encontrado	*60,57*	*6,80*	*5,99*	*17,32*

EJEMPLO 174: 1-{2-[((1β)-1-Fenil-etoxi)-metil]-indan-2-il}-piperazina, dihidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 173 se hace reaccionar con el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*64,54*	*7,39*	*6,84*	*17,32*
Encontrado	*64,96*	*6,97*	*6,43*	*16,82*

EJEMPLO 175: 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 86.

Etapa B: 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C y D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

526
5 U

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Encontrado	*58,67*	*6,17*	*6,27*	*16,52*

EJEMPLO 176: 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-hidroximetil-indano.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 1, a partir del segundo de los enantiómeros separados en la etapa A del Ejemplo 86.

Etapa B: 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C y D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Encontrado	*58,37*	*6,24*	*6,17*	*16,40*

EJEMPLO 177: (1α)-N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de N-metil-3,5-difluorobencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

EST
T96

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*57,21*	*5,99*	*8,36*	*15,47*

EJEMPLO 178: (1β)-N-(3,5-Difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de N-metil-3,5-difluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Encontrado	*58,14*	*6,16*	*8,84*	*14,96*

EJEMPLO 179: (1α)-N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de N-metil-3,5-diclorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*53,17*	*6,03*	*8,18*	*29,05*

EJEMPLO 180: (1β)-N-(3,5-Diclorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de N-metil-3,5-diclorobencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Encontrado	*54,00*	*5,49*	*8,07*	*29,08*

EJEMPLO 181: (1α)-N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Encontrado	*55,21*	*6,19*	*8,46*	*22,33*

EJEMPLO 182: (1β)-N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Encontrado	*55,10*	*6,11*	*8,45*	*22,08*

EJEMPLO 183: N-[(1α)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.

***Etapa A:* N-[(1RS)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.**

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

519
520

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-etilamina.

Etapa B: ***N-[(1α)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida.***

El compuesto obtenido en la etapa precedente se separa del compuesto racémico obtenido en la etapa precedente por cromatografía HPLC en fase quiral.
El producto esperado es el primero de los enantiómeros así separados.

Etapa C: ***N-[(1α)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene por salificación del compuesto obtenido en la etapa precedente con ayuda de ácido clorhídrico.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,70*	*6,10*	*8,93*	*18,83*
Encontrado	*58,82*	*6,22*	*8,81*	*18,73*

EJEMPLO 184: N-[(1β)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.

El segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 183 se salifica por el ácido clorhídrico, para dar lugar al producto esperado.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*58,70*	*6,10*	*8,93*	*18,83*
Encontrado	*59,03*	*6,23*	*8,78*	*19,38*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

530
529

EJEMPLO 185: (1α)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1α)-N-[(1RS)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 86 y de (RS)-N-metil-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-etilamina.

Etapa B: (1α)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1α)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Encontrado	*57,14*	*6,01*	*8,47*	*20,75*

EJEMPLO 186: (1α)-N-[(1β')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 185.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Encontrado	*57,38*	*5,83*	*8,51*	*20,89*

EJEMPLO 187: (1β)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

Etapa A: (1β)-N-[(1RS)-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 87 y de (RS)-N-metil-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-etilamina.

Etapa B: (1β)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-1-indanocarboxamida.

El producto esperado se obtiene por cromatografía sobre silice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo) de la mezcla diastereoisomérica obtenida en la etapa A.

Etapa C: (1β)-N-[(1α')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa B precedente.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Encontrado	*57,05*	*5,98*	*8,39*	*21,05*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

531

EJEMPLO 188: (1β)-N-[(1β')-1-(3-Cloro-5-fluorofenil)-etil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 4 a partir del segundo de los diastereoisómeros separados en la etapa B del Ejemplo 187.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Encontrado	*57,15*	*6,02*	*8,38*	*21,14*

EJEMPLO 189: N-[3-Cloro-5-fluorobencil]-N-metil-5,6-difluoro-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.

Etapa A: ***Ácido 4,5-difluoroftálico.***

En un autoclave, se cargan 35 g (0,161 moles) de anhídrido 4,5-dicloroftálico, 32,7 g de fluoruro de potasio y 140 ml de sulfolano. A continuación se mantiene la mezcla de reacción a 180 °C durante 24 h, y después, tras el retorno a temperatura ambiente, se vierte sobre 500 ml de sosa 1 N y se lava 3 veces con éter. La fase acuosa se acidifica a pH = 1 con ácido clorhídrico y después se extrae con éter. La fase etérea se lava con agua, se seca y se evapora para dar lugar al producto esperado.

Etapa B: ***(4,5-Difluoro-2-hidroximetil-fenil)-metanol.***

A una solución de 0,198 moles de borohidruro de sodio en 150 ml de tetrahidrofurano se añade, en 20 minutos y manteniendo la temperatura a 20 °C, una solución de 8,25 mmoles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 150 ml de tetrahidrofurano. Después de 3 h de agitación a temperatura ambiente, se añade, en 30 minutos y manteniendo la temperatura a 20 °C, una solución de 8,25 mmoles de yodo en 150 ml de tetrahidrofurano. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría en un baño de agua-hielo, y después se añaden gota a gota 45 ml de ácido clorhídrico 3 N. Después de 30 minutos suplementarios de agitación, se añade éter etílico. Se forma un insoluble, que se filtra. A continuación se evaporan el éter y el tetrahidrofurano, se añade

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

533
531

éter etílico, y después la solución obtenida se lava con una solución 1 N de tiosulfato de sodio, sosa 3 N, y después con agua, para dar lugar, después de secado y evaporación, al producto esperado.

Etapa C: ***1,2-Bis-bromometil-4,5-difluoro-benceno.***

A 0,195 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 1,25 l de éter se añade gota a gota en 1 h 30 min una solución de 0,916 moles de tribromuro de fósforo en 300 ml de éter. Se agita a continuación la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, y después se vierte sobre 1 l de agua helada y se decanta. La fase orgánica se lava entonces con sosa 1 N y después con agua, y finalmente con una solución saturada de cloruro de sodio, antes de ser secada y concentrada para dar lugar al producto esperado.

Etapa D: ***Éster etílico del ácido 2-(bencidriliden-amino)-5,6-difluoro-indano-2-carboxílico.***

A 0,374 moles de hidruro de sodio al 95 % en 160 ml de tetrahidrofurano se añade, en 40 minutos y manteniendo la temperatura del medio de reacción por debajo de 5 °C, una solución de 0,17 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente y de 0,17 moles de éster etílico del ácido (bencidriliden-amino)-acético en 300 ml de tetrahidrofurano. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y se concentra, para dar lugar al producto esperado.

Etapa E: ***2-Amino-5,6-difluoro-2-indanocarboxilato de etilo, hidrocloruro.***

A 0,17 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente en solución en 500 ml de dioxano se añaden 510 ml de ácido clorhídrico 1 N, y después la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se evapora el dioxano, y después el residuo obtenido se pone en forma concreta por mezcla con 1,5 l de éter, se filtra, se lava y después se seca, para dar lugar al producto esperado.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2008

533

Etapa F: ***Ácido 2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-2-indanocarboxílico.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C a F de la preparación 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa G: ***N-[3-Cloro-5-fluorobencil]-N-metil-5,6-difluoro-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*55,71*	*5,10*	*8,86*	*14,95*
Encontrado	*55,85*	*5,43*	*9,03*	*15,61*

EJEMPLO 190: N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2-carboxamida, hidrocloruro.

Etapa A: ***2,3-Bis-(bromometil)-naftaleno.***

A 0,454 moles de 2,3-dimetil-naftaleno en 710 ml de tetracloruro de carbono se añaden 0,953 moles de N-bromosuccinimida y 45,4 mmoles de 2,2'-azobisisobutironitrilo. A continuación la mezcla de reacción se mantiene a 65°C durante 4 h, y después se concentra y se purifica por cromatografía sobre gel de silice utilizando como eluyente un gradiente de ciclohexano y diclorometano (ciclohexano/ diclorometano: 70/30 a 0/100), para dar lugar al producto esperado.

Etapa B: ***2-Amino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2-carboxilato de etilo, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas D a E del Ejemplo 189, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

885
534

Etapa C: ***Ácido 2-[4-(terc-butoxicarbonil)-1-piperazinil]-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2-carboxílico.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C a F de la preparación 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa D: ***N-(3-Cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno-2-carboxamida, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*63,94*	*5,78*	*8,60*	*7,26*
Encontrado	*63,56*	*5,58*	*8,23*	*8,15*

EJEMPLO 191: N-[3-Cloro-5-fluorobencil]-N-metil-5,6-dicloro-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.

Etapa A: ***Ácido 4,5-dicloroftálico.***

El producto esperado se obtiene por apertura del anhídrido 4,5-dicloroftálico con la ayuda de anhídrido acético.

Etapa B: ***2-Amino-5,6-dicloro-2-indanocarboxilato de etilo, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a E del Ejemplo 189, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa C: ***Ácido 2-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-dicloro-2-indanocarboxílico.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas C a F de la

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

226
535

preparación 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa D: ***N-[3-Cloro-5-fluorobencil]-N-metil-5,6-dicloro-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, hidrocloruro.***

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de N-metil-3-cloro-5-fluorobencilamina.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*52,09*	*4,77*	*8,28*	*27,96*
Encontrado	*52,77*	*4,65*	*8,21*	*28,83*

EJEMPLO 192: 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***Cloruro de 3-(3,4-difluorofenil)-propionilo***

A 0,27 moles de ácido 3,4-difluorocinámico en solución en dicloroetano se añaden 20 gotas de dimetilformamida y 100 ml de cloruro de tionilo.

A continuación se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h, y después se evapora a sequedad y se seca, para dar lugar al producto esperado.

Etapa B: ***5,6-Difluoro-1-indanona.***

A 58 g del cloruro de ácido obtenido en la etapa precedente en solución en dicloroetano se añaden, a 0 °C, en 10 min y en 3 veces, 51,3 g de cloruro de aluminio. Después de 40 min de agitación a 0 °C, se vierte la solución sobre 600 ml de ácido clorhídrico 1 N helado.

A continuación se decanta la mezcla, se lava 2 veces con sosa 1 N, y después con agua y salmuera, antes de ser secada, filtrada, evaporada y secada, para dar lugar al producto esperado.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

***Etapa C**: Ácido (1RS)-1-amino-5,6-difluoro-1-indanocarboxílico.*

A 0,27 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 650 ml de etanol y 50 ml de agua se añaden 113,6 g de carbonato de amonio, y después 35,8 g de cianuro de potasio. A continuación se calienta la mezcla de reacción a 120 °C bajo presión durante 3 h (la presión sube a 20 bares).

Después de enfriamiento, se evaporan los disolventes y se recoge el residuo con agua. Se filtra el insoluble y se seca.

La hidantoína así obtenida se calienta en autoclave durante 9 h a 120 °C en 1,4 l de agua, en presencia de 0,17 moles de hidróxido de bario.

Después de enfriamiento, se filtra la mezcla; se añade al filtrado nieve carbónica finamente dividida hasta pH 7. Se filtra, y después se evapora el filtrado a sequedad para dar lugar al producto esperado.

***Etapa D**: Ácido (1RS)-1-[(terc-butiloxicarbonil)-amino]-5,6-difluoro-1-indanocarboxílico.*

A 0,17 moles del compuesto obtenido en la etapa precedente en 1,3 l de dioxano se añaden 398 ml de sosa 1 N, y después, a 0-5 °C, 0,23 moles de dicarbonato de di-(*terc*-butilo) en solución en 100 ml de dioxano.

Después de 48 h de agitación a temperatura ambiente, se evapora el dioxano y se recoge el residuo con 425 ml de ácido clorhídrico 1 N.

A continuación se satura la solución con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo.

Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan para dar lugar al producto esperado.

***Etapa E**: Ácido (1RS)-1-[4-(terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-1-indanocarboxílico.*

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento de la preparación 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Etapa F: ***(1RS)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa G: ***(1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El producto esperado se obtiene por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa precedente.

Etapa H: ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,97*	*5,18*	*5,99*	*15,17*
Encontrado	*54,21*	*5,26*	*5,56*	*14,90*

EJEMPLO 193: 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-difluoro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros separados en la etapa G del Ejemplo 192.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

578

Etapa B: ***1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*53,97*	*5,18*	*5,99*	*15,17*
Encontrado	*53,26*	*5,53*	*6,44*	*15,69*

EJEMPLO 194: 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-dicloro-indan-1-il]-piperazina, hidrocloruro.

Etapa A: ***(1RS)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-dicloro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas A a F del Ejemplo 192, reemplazando en la etapa A el ácido 3,4-difluorocinámico por el ácido 3,4-diclorocinámico.

Etapa B: ***(1α)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]- 5,6-dicloro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El producto esperado se obtiene por separación sobre columna quiral HPLC del compuesto obtenido en la etapa precedente.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

540
539

Etapa C: ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-dicloro-indan-1-il]-piperazina, hidrocloruro.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*
Calculado	*54,39*	*5,00*	*6,04*
Encontrado	*54,97*	*5,08*	*5,71*

EJEMPLO 195: 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, hidrocloruro.

Etapa A: ***(1β)-1-[4-(Terc-butiloxicarbonil)-1-piperazinil]-5,6-dicloro-1-indanocarboxilato de bencilo.***

El producto esperado es el segundo de los enantiómeros separados en la etapa B del Ejemplo 194.

Etapa B: ***1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benciloximetil)-5,6-dicloro-indan-1-il]-piperazina, hidrocloruro.***

El compuesto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente y de bromuro de 3,5-difluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*54,39*	*5,00*	*6,04*	*22,93*
Encontrado	*54,54*	*5,04*	*5,69*	*22,89*

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

311
540

EJEMPLO 196: **1-[(1α)-1-(3-Bromo-5-fluorobenciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 175 y de bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Encontrado	*51,36*	*5,35*	*5,46*	*14,51*

EJEMPLO 197: **1-[(1β)-1-(3-Bromo-5-fluorobenciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento descrito en las etapas B a D del Ejemplo 1, a partir del compuesto obtenido en la etapa A del Ejemplo 176 y de bromuro de 3-bromo-5-fluorobencilo.

Microanálisis elemental:

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculado	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Encontrado	*51,65*	*5,38*	*5,64*	*14,44*

EJEMPLO 198: **N-(3-Fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-fluorobencilamina.

EJEMPLO 199: **N-(3-Clorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.**

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

502
541

compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-clorobencilamina.

EJEMPLO 200: N-(3-Bromobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-bromobencilamina.

EJEMPLO 201: N-Metil-N-[3-(*trifluorometil*)-bencil]- 2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-(trifluorometil)-bencilamina.

EJEMPLO 202: N-(3-Cloro-5-fluoro-2-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cloro-5-fluoro-2-metoxibencilamina.

EJEMPLO 203: N-(5-Cloro-3-fluoro-2-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-5-cloro-3-fluoro-2-metoxibencilamina.

EJEMPLO 204: N-(3-Cloro-5-fluoro-4-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cloro-5-fluoro-4-metoxibencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

343
F42

EJEMPLO 205: N-(3,5-Difluoro-2-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-difluoro-2-metoxibencilamina.

EJEMPLO 206: N-(3,5-Difluoro-4-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-difluoro-4-metoxibencilamina.

EJEMPLO 207: N-(3,5-Dicloro-2-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-dicloro-2-metoxibencilamina.

EJEMPLO 208: N-(3,5-Dicloro-4-metoxibencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3,5-dicloro-4-metoxibencilamina.

EJEMPLO 209: N-(3-Cianobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cianobencilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

EJEMPLO 210: N-(3-Ciano-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-ciano-5-fluorobencilamina.

EJEMPLO 211: N-(3-Cloro-5-cianobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-metil-3-cloro-5-cianobencilamina.

EJEMPLO 212: N-[(2,6-Difluoro-4-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(2,6-difluoro-4-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 213: N-[(2-Cloro-6-fluoro-4-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(2-cloro-6-fluoro-4-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 214: N-[(2,6-Dicloro-4-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(2,6-dicloro-4-piridinil)-metil]-N-metilamina.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

545
549

EJEMPLO 215: N-[(4,6-Difluoro-2-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(4,6-difluoro-2-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 216: N-[(6-Cloro-4-fluoro-2-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(6-cloro-4-fluoro-2-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 217: N-[(4,6-Dicloro-2-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(4,6-dicloro-2-piridinil)-metil]-N-metilamina.

EJEMPLO 218: N-[(4-Cloro-6-fluoro-2-piridinil)-metil]-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, dihidrocloruro.

El producto esperado se obtiene según el procedimiento del Ejemplo 4, a partir del compuesto de la preparación 2 y de N-[(4-cloro-6-fluoro-2-piridinil)-metil]-N-metilamina.

ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS DERIVADOS DE LA INVENCIÓN

EJEMPLO 219: Determinación de la afinidad por los sitios de la recaptación de la serotonina en la rata.

La afinidad de los compuestos por el sitio de la recaptación de la serotonina (5-HTT) se evalúa por experimentos de competición con el [^{3}H]-citalopram sobre membranas de córtex frontal de rata. Se homogeneizan los córtex en la Polytron en 40 volúmenes

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

546
545

(peso/volumen) de tampón de incubación Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) frío que contiene NaCl 120 mM y KCl 5 mM y después se centrifugan una primera vez. Se resuspende el sedimento en el mismo tampón y se incuba 10 min a 37 °C y después se vuelve a centrifugar. Se lavan las membranas dos veces más y después se re-suspende el sedimento en un volumen apropiado de tampón de incubación. A continuación se incuban las membranas durante 2 horas a 25 °C con el compuesto estudiado en presencia de [^{3}H]-citalopram 0,7 nM. La unión no específica se determina con fluoxetina 10 µM. Al final del periodo de incubación, se filtran las muestras a través de filtros de tipo Unifilter GF/B pre-tratados con PEI (0,05 %) y se lavan varias veces con el tampón de incubación. La radioactividad retenida sobre los filtros se cuenta después de añadir líquido de centelleo con ayuda de un contador de centelleo. Los isotermos obtenidos se analizan por regresión no lineal con el fin de determinar los valores de IC_{50} que se convierten en K_i por la ecuación de Cheng-Prussof:

$$K_i = IC_{50}/(1 + L/Kd)$$

en la que L representa la concentración de radioligando y Kd es la constante de disociación del [^{3}H]-citalopram sobre el sitio de la recaptación de la serotonina (0,7 nM). Los resultados se expresan en $pK_i = -\log K_i$.

Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la invención se reúnen en la tabla siguiente:

Compuesto	*pKi r5-HTT*
Ejemplo 1	6,61
Ejemplo 2	7,27
Ejemplo 3	7,20
Ejemplo 68	7,47
Ejemplo 69	6,82
Ejemplo 70	8,49
Ejemplo 85	7,03

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

546

Compuesto	*pKi r5-HTT*
Ejemplo 135	7,36

EJEMPLO 220: Unión de hNK$_1$.

La afinidad de los compuestos de la invención ha sido determinada por experimentos de competición en presencia de [^{3}H]-Sustancia P (Sar-9, MetO2-11,2-propil-3,4-3H). Las células de linfoblastos humanos IM9 que expresan los receptores NK$_1$ de manera endógena se centrifugan y se recogen de nuevo en el tampón de incubación que contiene TRIS 50 mM, NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 4 mM, inhibidores de proteasas a 1/100^e (Cocktail SIGMA P8340) y 0,2 % de BSA. El volumen de tampón de incubación se determina de manera que se obtenga una concentración de 5.10^6 células/ ml. Esta preparación celular se incuba a continuación con [^{3}H]-Sustancia P 1,5 nM y el compuesto estudiado, durante 90 min a temperatura ambiente. La unión no específica se determina en presencia de GR 205171 1 µM.

Al final del periodo de incubación, se filtran las muestras a través de filtros de tipo Unifilter GF/B pre-tratados con PEI (0,1 %) y se lavan varias veces con el tampón de filtración (TRIS 50 mM, NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 4 mM). La radiactividad retenida sobre los filtros se mide por conteo después de añadir, sobre los filtros, líquido de centelleo. Los conteos se analizan por regresión no-lineal que permite trazar los isotermos y determinar los valores de IC_{50}. Estos se convierten en la constante de inhibición (K_i) por intermedio de la ecuación de Cheng-Prusoff:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$$

en la que L es la concentración de [^{3}H]-Sustancia P y K_D es la constante de disociación de [^{3}H]-Sustancia P para los receptores NK$_1$ humanos (0,53 nM). Los resultados se expresan en pKi (-log Ki).

Los resultados obtenidos para los compuestos representativos de la invención se reúnen en la tabla siguiente:

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Compuesto	*pKi NK1*
Ejemplo 1	8,47
Ejemplo 2	7,74
Ejemplo 3	6,79
Ejemplo 5	6,40
Ejemplo 11	6,31
Ejemplo 79	6,29

EJEMPLO 221: Composición farmacéutica.

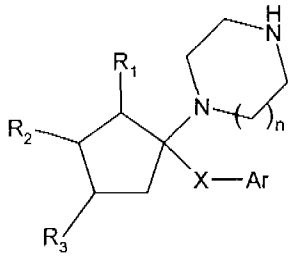
Fórmula de preparación para 1000 comprimidos con una dosis de 10 mg:

Compuesto del ejemplo 1 ..... 10 g
Hidroxipropilcelulosa ..... 2 g
Almidón de trigo ..... 10 g
Lactosa ..... 100 g
Estearato de magnesio ..... 3 g
Talco ..... 3 g

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) :



(I)

en la que:

- R_3 representa un átomo de hidrógeno, y R_1 y R_2 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

  o bien R_1 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

- n representa 1 o 2,

- -X- representa un grupo elegido entre $-(CH_2)_m$-O-Ak-, $-(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- y $-(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

850
549

m representa un número entero comprendido entre 1 y 6 ambos inclusive, Ak representa una cadena de alquileno C_1-C_6 lineal o ramificada eventualmente sustituida con un grupo hidroxi, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo,

sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,

entendiéndose que:

por isómeros ópticos, se entienden los enantiómeros y diastereoisómeros,

por grupo arilo, se entiende fenilo, bifenililo o naftilo, estando cada uno de estos grupos eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxi, ciano y trihalógeno-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

y por grupo heteroarilo, se entiende un grupo aromático mono- o bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre oxígeno, nitrógeno o azufre, bien entendido que el heteroarilo puede estar eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, elegidos entre halógeno, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxi, y trihalógeno-alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que R_1 y R_2 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno eventualmente sustituido y R_3 representa un átomo de hidrógeno, o bien R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno eventualmente sustituido y R_1 representa un átomo de hidrógeno.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 13 DE 2002

381
550

3. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde n representa 1.

4. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde m representa 1.

5. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde Ar representa un grupo arilo.

6. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, elegido entre:

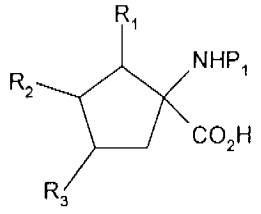
- 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-dimetil-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[2-(3,5-dimetil-benciloximetil)-indan-2-il]-piperazina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-bencil-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-dimetilbencil)-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-difluorobencil)-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3,5-diclorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

aceptable,

- (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)-bencil]-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-1-[1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- N-(3-cloro-5-fluorobencil)-N-metil-2-(1-piperazinil)-2-indanocarboxamida, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- (1RS)-N-(3,5-difluorobencil)-N-metil-1-(1-piperazinil)-1-indanocarboxamida, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benciloximetil)-5,6-difluoro-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable,
- y 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenciloximetil)-indan-1-il]-piperazina, sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

7. Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, a partir del compuesto de la fórmula (II) :

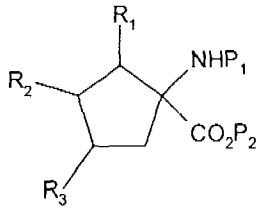


(II)

en la que R_1, R_2 y R_3 son tal como se han definido en la fórmula (I), y P_1 representa un grupo protector de la función amina,

en el que se protege la función ácido, para dar lugar al compuesto de la fórmula (III) :

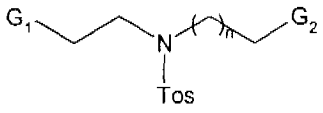
GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003



(III)

en la que R_1, R_2, R_3 y P_1 son tal como se han definido precedentemente, y P_2 representa un grupo protector de la función ácido que es diferente de P_1,

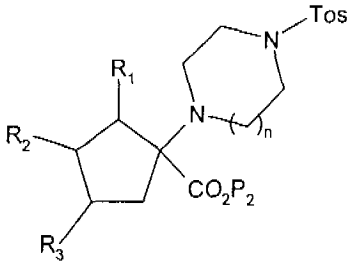
en el que se desprotege la función amina antes de hacerle reaccionar con el compuesto de la fórmula (IV) :



(IV)

en la que G_1 y G_2 representan cada uno un átomo de halógeno o un grupo *p*-toluenosulfoniloxi, Tos representa el grupo *para*-toluenosulfonilo, y n es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar al compuesto de la fórmula (V) :



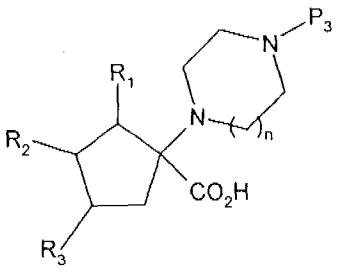
(V)

en la que R_1, R_2, R_3, P_2, n y Tos son tal como se han definido precedentemente,

en el que se escinde el grupo *para*-toluenosulfonilo,

se desprotege la función ácido, y después se protege la función amina, para dar lugar al compuesto de la fórmula (VI) :

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003



(VI)

en la que R_1, R_2, R_3 y n son tal como se han definido precedentemente, y P_3 representa un grupo protector de la función amina,

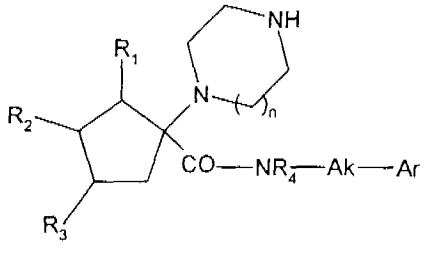
- dicho compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (I) para los cuales X representa $-(CO)-NR_4-Ak-$ o $-CH_2-NR_4-Ak$, con un compuesto de la fórmula (VII) :

$$HNR_4\text{-}Ak\text{-}Ar \qquad (VII)$$

en la que R_4, Ak y Ar son tal como se han definido en la fórmula (I),

en presencia de uno o varios agentes de acoplamiento,

para dar lugar, después de la desprotección de la amina cíclica, a los compuestos de la fórmula (Ia), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-(CO)-NR_4-Ak$:

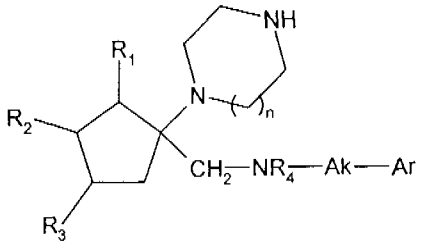


(Ia)

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4 y Ak son tal como se han definido precedentemente, y Ar es tal como se ha definido en la fórmula (I),

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

y se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (Ib), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-NR_4-Ak$, con un agente reductor, para dar lugar a los compuestos de la fórmula (Ib) :

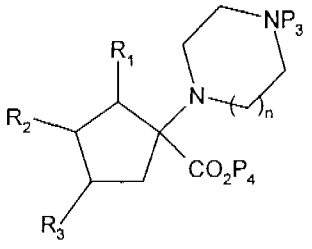


(Ib)

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak y Ar son tal como se han definido precedentemente,

- o bien dicho compuesto de la fórmula (VI) se esterifica, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-OAk-$ o $-CH_2-NR_4-(CO)-$,

para dar lugar al compuesto de la fórmula (VIII) :

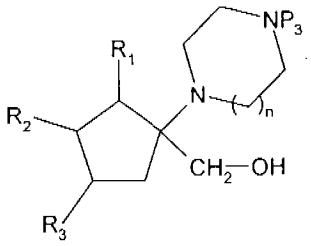


(VIII)

en la que R_1, R_2, R_3, n y P_3 son tal como se han definido precedentemente, y P_4 representa un grupo bencilo o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

que se pone en presencia de un agente reductor, para dar lugar al alcohol de la fórmula (IX) :

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003



(IX)

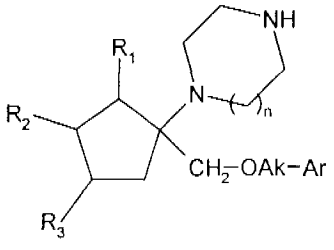
en la que R_1, R_2, R_3, n y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

dicho alcohol de la fórmula (IX) se hace reaccionar, cuando se desea acceder a los compuestos de la fórmula (Ic), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa el grupo $-CH_2-O-Ak-$, con un compuesto de la fórmula (X) :

Hal-Ak-Ar (X)

en la que Ak y Ar son tal como se han definido en la fórmula (I), y Hal representa un átomo de halógeno,

para dar lugar después de desprotección de la amina cíclica a los compuestos de la fórmula (Ic) :



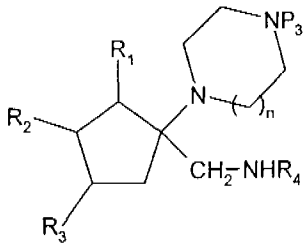
(Ic)

en la que R_1, R_2, R_3, n, Ak y Ar son tal como se han definido precedentemente,

o dicho alcohol de la fórmula (IX) se transforma por las reacciones clásicas de la química orgánica, en la amina de la fórmula (XI) :

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

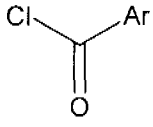
557
556



(XI)

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4, y P_3 son tal como se han definido precedentemente,

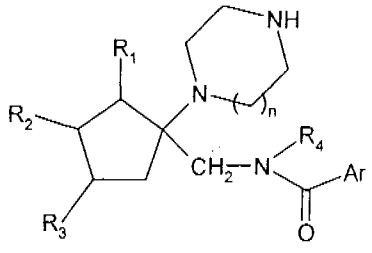
que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XII) :



(XII)

en la que Ar es tal como se ha definido en la fórmula (I),

para dar lugar, después de desprotección de la amina cíclica, a los compuestos de la fórmula (Id), caso particular de los compuestos de la fórmula (I) para los que X representa un grupo $-CH_2-NR_4-(CO)-$:



(Id)

en la que R_1, R_2, R_3, n, R_4 y Ar son tal como se han definido precedentemente,

dichos compuestos de la fórmula (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) se purifican según una técnica clásica de purificación, donde se separan, cuando se desea, los isómeros ópticos, y se transforman, cuando se desea, en sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

...SETA CHAPARRO
...R E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
...OLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

558
557

8. Una composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

9. La utilización de los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de medicamentos útiles como inhibidores de la recaptación de serotonina y antagonistas NK_1.

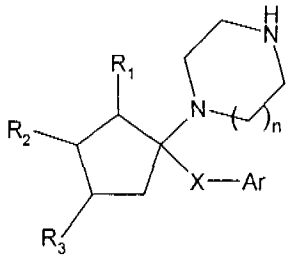
10. La utilización de los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento de los estados depresivos, estados de ansiedad, trastornos impulsivos, comportamientos agresivos, abuso de drogas, obesidad y los trastornos del apetito, dolor e inflamación, demencias, estados psicóticos, perturbaciones de los ritmos cronobiológicos, náuseas o trastornos gastro-intestinales.

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

RESUMEN

DERIVADOS DE INDANIL-PIPERAZINAS, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Un compuesto de la fórmula (I) :



(I)

en la que:

- R_3 representa un átomo de hidrógeno, y R_1 y R_2 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido,
  o bien R_1 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono que los llevan, un ciclo de benceno, naftaleno o quinoleína, estando cada uno de estos ciclos eventualmente sustituido,
- n representa 1 o 2,
- -X- representa un grupo elegido entre $-(CH_2)_m-O-Ak-$, $-(CH_2)_m-NR_4-Ak-$, $-(CO)-NR_4-Ak-$ y $-(CH_2)_m-NR_4-(CO)-$,
  m representa un número entero comprendido entre 1 y 6 ambos inclusive, Ak representa una cadena de alquileno eventualmente sustituida, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- Ar representa un grupo arilo o heteroarilo,

sus isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Medicamentos

559

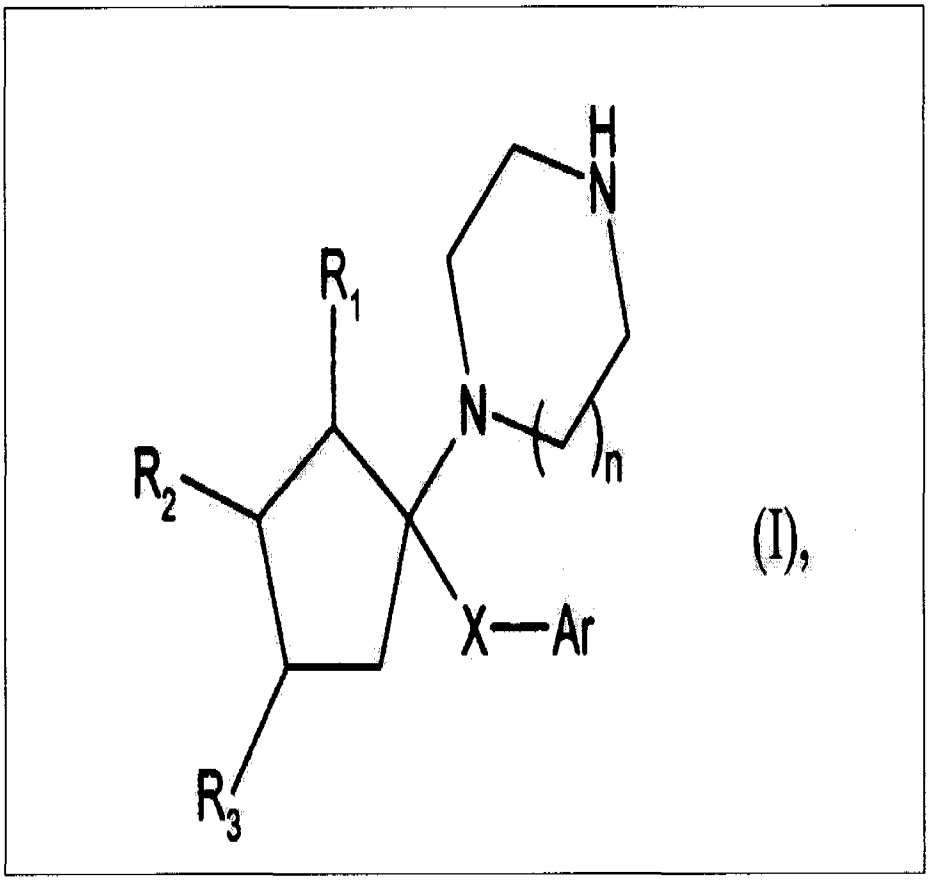
DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

ARTES 12 X 12.

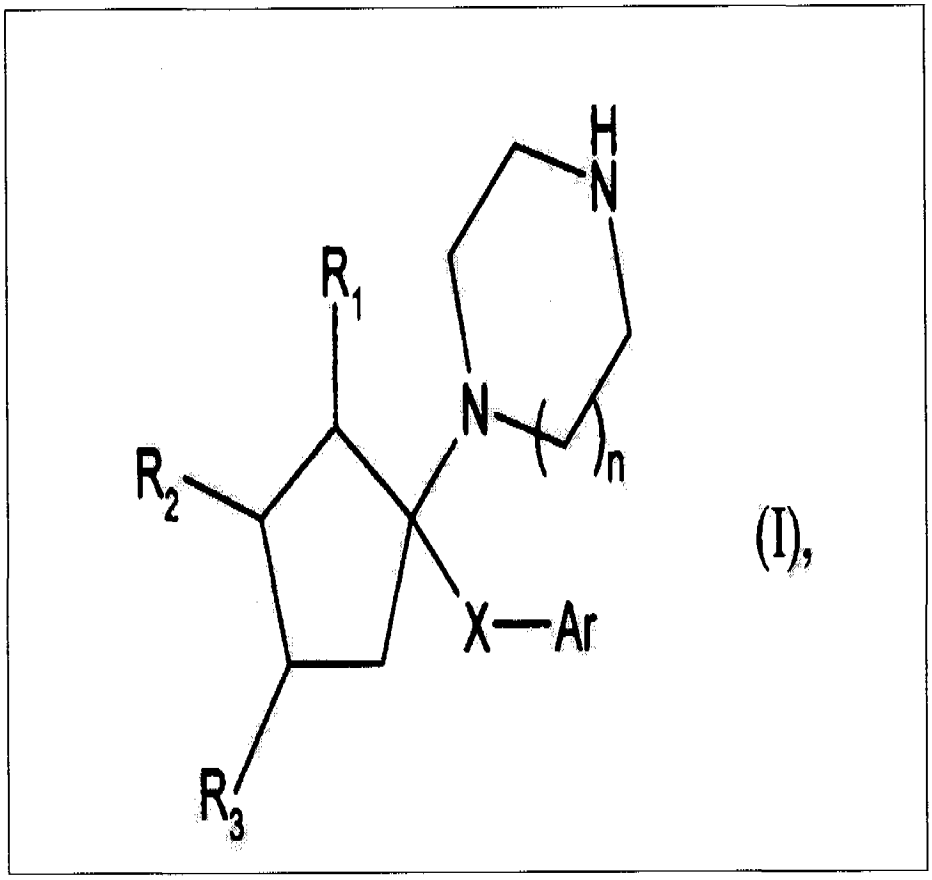
50

ARTES FINALES (12 X 12)



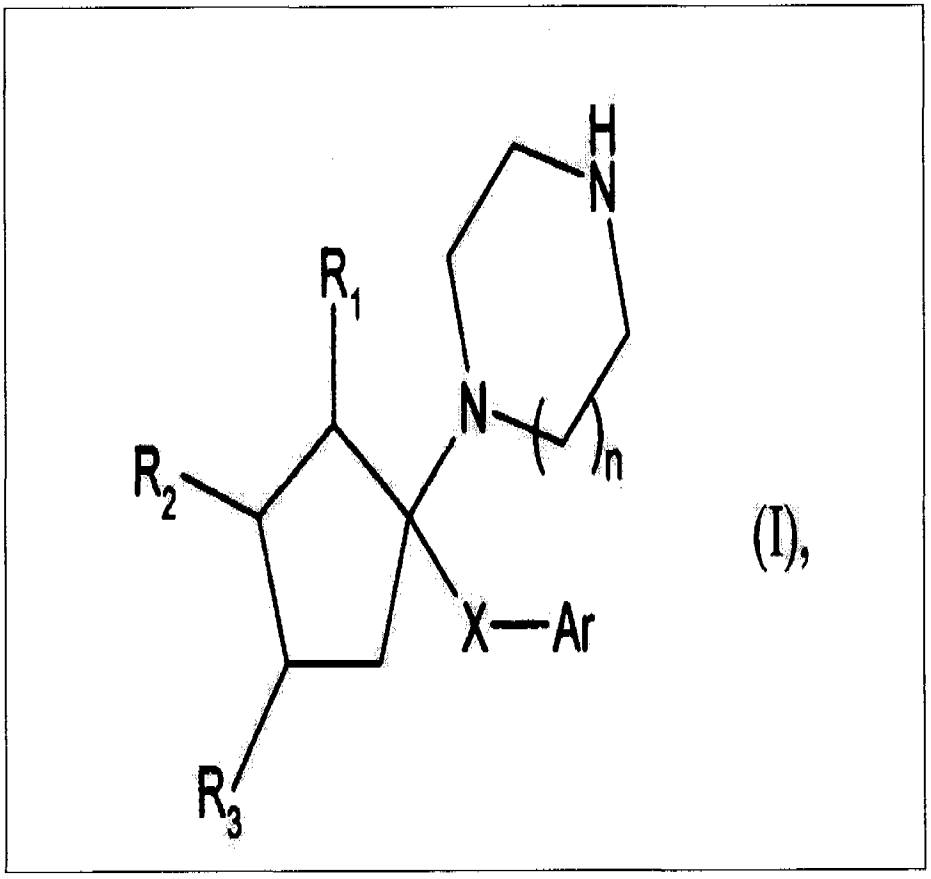
(I),

ARTES FINALES (12 X 12)



(I),

ARTES FINALES (12 X 12)



(I),

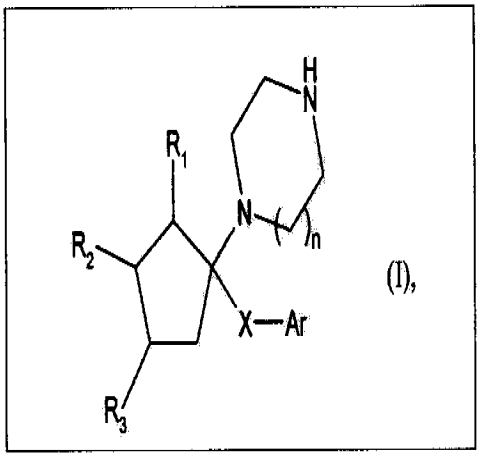
364
563

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

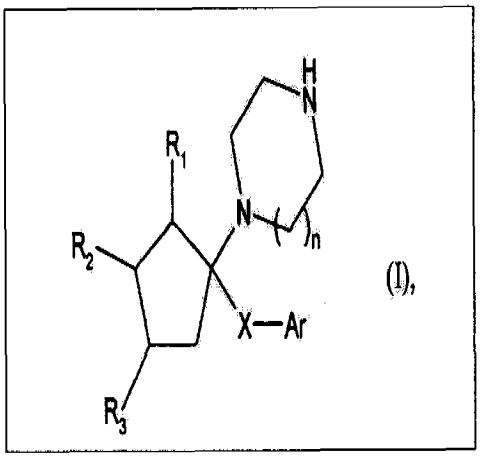
ARTES 6 X 6.

ARTES FINALES (6 X 6)



(I),

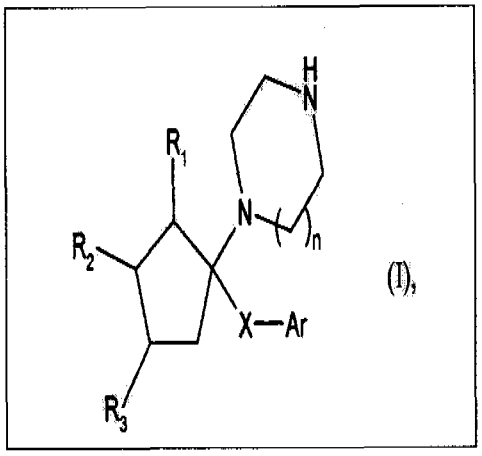
ARTES FINALES (6 X 6)



(I),

~~87~~
56c

ARTES FINALES (6 X 6)



(I),

5/6
5GT

DERIVADOS DE INFADINIL – PIPERAZINAS, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

"LES LABORATOIRES SERVIER"

RECIBO DE PAGO TASA OFICIAL.

389
568

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-099941- -00000-0000

Fecha: 2007-09-26 11:11:24 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 569

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 77,188
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2007

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47350828	24/09/2007	1,228,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47350829	24/09/2007	482,000.00

***** 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	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

569

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-099941- -00000-0000
Fecha: 2007-09-26 11:11:24 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 569
SUPERINTENDENCIA

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]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] 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 [ ]
- 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 [ ]

Edwar Navarro
Firma Responsable

Fecha 26-09-07

520

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 571

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL
Apoderado(a) y/o Representante de
LES LABORATORIES SERVIER

REFERENCIA		
	Radicación No.	7 99941
	Solicitud internacional	PCT/FR2006/000673
	Fecha inicio fase nacional	29/10/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	4599
	Folios	1

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 Única 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,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11