

**VERSION CORRIGÉE**



**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 01/02380 A1**

## PCT

- $$\text{R}_1-\text{C}_6\text{H}_2(\text{X})(\text{Y})-\text{A}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$$

(1)

(57) Abrégé: Composés antipsychotiques de formule (I) dans laquelle: A représente un groupe choisi parmi les suivants:  $-C\equiv C-$ ;  $-CH=CH-$ ;  $-CH_2-CH_2-$ ; n est égal à 1 ou 2; X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou méthoxy; Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor; R<sub>1</sub> représente un groupe cyclohexyle phényle cycloheptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

**WO 01/02380 A1**

*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.*

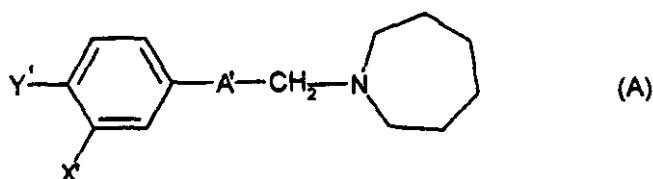
## N-ARALKYL AMINES CYCLIQUES ANTIPSYCHIOTIQUES

La présente invention concerne des dérivés du benzène comprenant une amine cyclique se liant spécifiquement aux récepteurs sigma, notamment à ceux du système nerveux central, un procédé pour la préparation de ces composés et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques et plus particulièrement en tant qu'antipsychotiques.

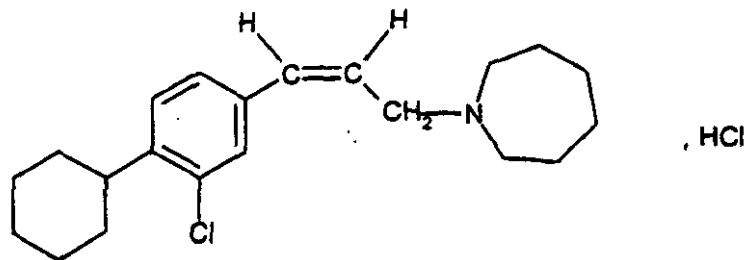
Les récepteurs sigma ont été mis en évidence à l'aide de plusieurs ligands. En premier lieu, on peut citer des composés opiacés, les 6,7-benzomorphans ou SKF-10,047, plus particulièrement le composé chiral (+) SKF-10,047 (W. R. Martin *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1976, 197, 517-532 ; B. R. Martin *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984, 231, 539-544). Parmi ces composés, les plus utilisés sont la (+) N-allylnormétazocine ou (+) NANM et la (+) pentazocine. Un neuroleptique, l'halopéridol, est également un ligand des récepteurs sigma, ainsi que le (+) 3-(3-hydroxyphényl)-1-propylpéridine ou (+) 3-PPP (B. L. Largent *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984, 81, 4983-4987).

Le brevet US 4,709,094 décrit des dérivés de la guanidine très actifs comme ligands spécifiques des récepteurs sigma, plus particulièrement on peut citer la di-(o-tolyl) guanidine ou DTG. La distribution anatomique des récepteurs sigma dans le cerveau a été étudiée par autoradiographie, après marquage de ces récepteurs par la DTG selon E. Weber *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986, 83, 8784-8788, ainsi que par les ligands (+) SKF-10,047 et (+) 3-PPP selon B. L. Largent *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. USA 1986, 238, 739-748. L'étude par autoradiographie a permis d'identifier nettement les récepteurs sigma du cerveau et de les distinguer des autres récepteurs des opiacés, ainsi que ceux de la phencyclidine. Les récepteurs sigma sont particulièrement abondants dans le système nerveux central et concentrés dans le tronc cérébral, le système limbique et les régions impliquées dans la régulation des émotions. On trouve également des récepteurs sigma dans différents tissus périphériques. Ainsi, on distingue deux sortes de récepteurs sigma. Les ligands de type (+) SKF-10,047 se fixent sélectivement sur les récepteurs sigma-1 alors que d'autres ligands comme la DTG, l'halopéridol ou la (+) 3-PPP présentent une grande affinité à la fois pour les récepteurs sigma-1 et sigma-2.

Le brevet EP 461 986 décrit des composés de formule :



se liant sélectivement aux récepteurs sigma et possédant une activité antipsychotique. Parmi cette série de composés, le chlorhydrate de 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]azépane, (Z) de formule :



- 5 a particulièrement été étudié. On pourra se référer par exemple à *Neuropharmacology* 1993, 32 (6), 605-615 et *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 231 (3), 465-467.
- Les composés de formule (A) ont cependant une propriété spécifique qui pourrait être considérée comme un inconvénient. Il s'agit d'une propriété apparaissant lors de la métabolisation : la dépendance au cytochrome P450 nommé CYP 2D6.
- 10 En 1957, pour la première fois, on a envisagé que des différences héréditaires pouvaient être responsables des variations de réponse face aux médicaments.
- Le métabolisme oxydatif montre des variations importantes selon les individus et les races. Les recherches effectuées ces 15 dernières années ont montrées que les variations de l'expression fonctionnelle de la famille du cytochrome P450 (CYP)
- 15 multigénique est à l'origine de ces différences. Seulement quelques isoformes du cytochrome P450 parmi celles déjà caractérisées chez l'homme ont un rôle dans le métabolisme oxydatif des médicaments. On pourra se référer à *Xenobiotica* 1986, 16, 367-378. Jusqu'à présent les CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 2E1 et CYP 3A4 ont été identifiés pour leur importance clinique. Actuellement, on
- 20 estime que les CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9 sont responsables à eux seuls (et à des degrés variables) de 90% du métabolisme d'oxydation des médicaments. Bien que l'expression fonctionnelle de ces isoformes soient régulée et influencée par un bon nombre de facteurs environnementaux, physiologiques, les facteurs génétiques ont l'influence la plus marquée, ce qui souligne le rôle important que joue le
- 25 polymorphisme dans l'oxydation des médicaments. Un certain nombre de ces polymorphismes ont été étudiés (particulièrement ceux du CYP 2C19 et du CYP 2D6). Plus particulièrement, l'importance clinique du polymorphisme du CYP 2D6 dans la 4-hydroxylation de la debrisoquine a été démontrée (*Clin. Pharmacol. Ther.* 1991, 50, 233-238). Le polymorphisme génétique du CYP 2D6 est responsable du métabolisme
- 30 problématique de plus de 30 médicaments importants et affecte jusqu'à 10% de la population caucasienne (métaboliseurs lents). Il a été maintenant montré que cette isoforme contrôle la biotransformation de médicaments comme les anti-arythmiques,

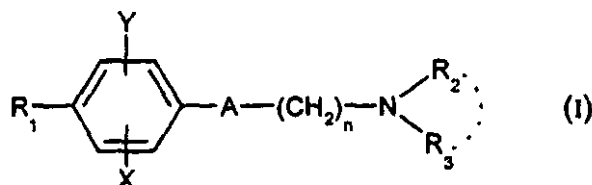
les  $\beta$ -bloquants, les anti-hypertenseurs, les antianginaux, les neuroleptiques et les antidépresseurs. A part quelques exceptions, ces médicaments sont utilisés en médecine psychiatrique et cardio-vasculaire pour le traitement à long terme.

Les conséquences pharmacocinétiques sont surtout d'ordre quantitatif : les sujets  
5 métaboliseurs lents ont un taux de produit inchangé plus élevé que les autres. Ces différences quantitatives ont un impact clinique considérable pour les molécules qui ont un index thérapeutique réduit.

La génétique influence donc fortement les différences d'efficacité et d'effets secondaires observés selon les individus. Ainsi, il est important de déterminer si le  
10 métabolisme d'un médicament peut-être modifié en cas de déficience génétique d'un enzyme.

Il a été maintenant trouvé, selon la présente invention, de nouveaux dérivés du benzène affins pour les récepteurs sigma notamment ceux du système nerveux central, pourvus d'une activité antipsychotique mais ayant un taux de métabolisation  
15 bas et/ou une implication nulle ou très faible du CYP 2D6 dans le processus d'oxydation.

Ainsi selon l'un de ses aspects, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



20 dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

$\text{-C}\equiv\text{C-}$  ;  $\text{-CH=CH-}$  ,  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$

- n est égal à 1 ou 2 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou  
25 méthoxy ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor ;

- R<sub>1</sub> représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxy ou  
30 trifluorométhyle ; un groupe cycloheptyle, tert-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R<sub>1</sub> représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y est

différent de l'hydrogène ; ou bien  $R_1$  représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

- $R_2$  et  $R_3$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 5 à 8 chaînons ; un groupe morpholinyle éventuellement substitué en position 3 et 5 par un méthyle ; ou un groupe 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridinyle éventuellement substitué sur le phényle par un halogène ou un groupe trifluorométhyle,  $(C_1-C_4)$ alkyle ou  $(C_1-C_4)$ alcoxy ;

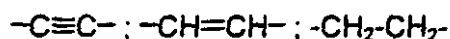
et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

- 10 Par alkyle, on entend un radical monovalent hydrocarboné, saturé, linéaire ou ramifié. Par  $(C_1-C_4)$ alkyle, on entend un radical alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

Par alcoxy, on entend un radical O-alkyle.

Parmi ces composés de formule (I), on préfère ceux dans lesquels :

- 15 - A représente un groupe choisi parmi les suivants :



- n est égal à 1 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupe méthyle ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;

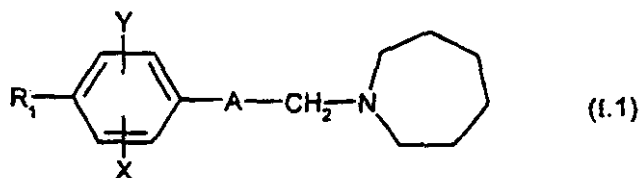
- 20 -  $R_1$  représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ou trifluorométhyle ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou  $R_1$  représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y sont différents de l'hydrogène ;
- 25 ou bien  $R_1$  représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

-  $R_2$  et  $R_3$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 6 à 8 chaînons ;

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs solvats et hydrates.

- 30

Parmi ces derniers composés de formule (I), on préfère particulièrement les composés de formule :



dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :



- X représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;

5 - Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ;

-  $R_1$  représente un cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle mono ou disubstitué par un atome de fluor, de chlore ou un groupe méthoxy ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ;  $R_1$  représente un groupe cyclohexyle ou phényle étant entendu que dans ce

10 cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

Parmi ces derniers composés (I.1), on préfère les composés dans lesquels A représente le groupe  $-\text{CH}=\text{CH}-$  en particulier de configuration (Z).

15 Sont également préférés les composés de formule (I.1) dans lesquels X représente un atome de chlore de préférence en position 3 du phényle et Y représente un atome d'hydrogène et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

Particulièrement, on préfère les composés de formule (I.1) dans lesquels  $R_1$

20 représente un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou un groupe méthoxy et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

Particulièrement préférés sont les composés suivants :

- 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-fluorobiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;

25 - 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-5'-difluorobiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;

- et en particulier le 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-méthoxybiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;

ainsi que leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats et hydrates.

Les sels des composés selon l'invention sont préparés selon des techniques bien

30 connues de l'homme de l'art.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), ainsi que des sels pharmaceutiquement acceptables. En tant qu'acide approprié, on peut citer : l'acide

35 picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide

tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le  
5 paratoluènesulfonate. Parmi les sels des composés de formule (I), on préfère tout particulièrement les chlorhydrates.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un ou plusieurs carbones asymétriques, les isomères optiques de ce composé font partie intégrante de l'invention.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente une stéréoisomérisation par exemple de type  
10 axial-équatorial ou de type Z-E, l'invention comprend tous les stéréoisomères de ce composé.

La présente invention comprend les composés de formule (I) sous forme d'isomères purs mais également sous forme de mélange d'isomères en proportion quelconque. Les composés (I) sont isolés sous forme d'isomères purs par les techniques  
15 classiques de séparation : on pourra utiliser, par exemple des recristallisations fractionnées d'un sel du racémique avec un acide ou une base optiquement active dont le principe est bien connu ou les techniques classiques de chromatographies sur phase chirale ou non chirale, par exemple, on pourra utiliser la séparation sur gel de silice ou silice greffée C<sub>18</sub> en éluant avec des mélanges tels que solvants chloré/alcool.  
20 Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que  
25 ligand de récepteurs.

Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans la molécule des composés de formule (I) et dans les intermédiaires réactionnels peuvent être protégés, soit sous forme permanente soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui assurent une synthèse univoque des composés attendus. Les réactions de protection  
30 et déprotection sont effectuées selon des techniques bien connues de l'homme de l'art. Par groupe protecteur temporaire des amines, alcools, phénolthiols ou des acides carboxyliques on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley et Sons, 1991 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.



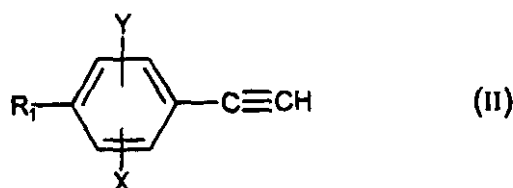
L'homme de l'art sera à même de choisir les groupes protecteurs appropriés. Les composés de formule (I) peuvent comporter des groupes précurseurs d'autres fonctions qui sont générées ultérieurement en une ou plusieurs étapes.

La présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation des

5 composés de formule (I) caractérisé en ce que :

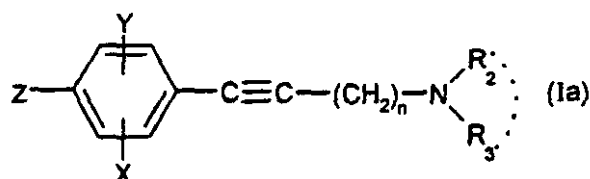
1) dans le cas où A représente le groupement  $-C\equiv C-$  :

a) soit, si  $n = 1$ , on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :



10 dans laquelle  $R_1$ , X et Y sont tels que définis pour (I), le formaldéhyde et l'amine (1)  $HNR_2R_3$ ,  $R_2$  et  $R_3$  étant tels que définis pour (I) ;

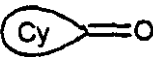
b) soit on effectue un couplage de Suzuki entre le composé de formule :



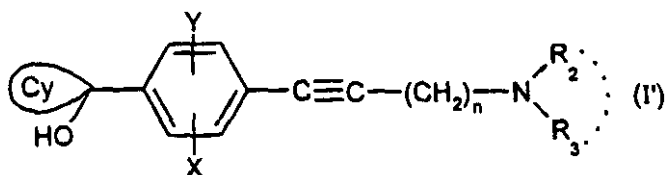
dans laquelle X, Y, n,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour (I) et Z représente un brome,

15 un iode ou le groupe trifluorométhanesulfonate (OTf) et un dérivé boronique (2) de formule  $R_1-B(OR)_2$  dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle en présence d'une base et d'un catalyseur métallique ;

c) soit lorsque  $R_1$  représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe cycloheptyle, 4-

20 tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle, on effectue un couplage entre le composé (Ia) dans lequel Z représente un atome d'iode ou de brome avec la cétone (3) correspondant à  $R_1$  représentée par  en présence d'une

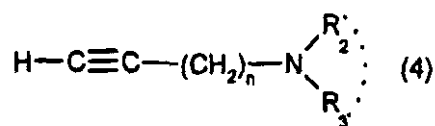
base pour obtenir intermédiairement le composé de formule :



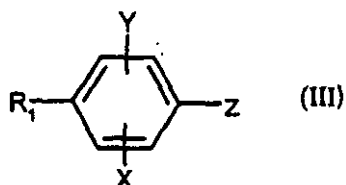
dans laquelle X, Y, n,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour (I) ; ledit composé (I') étant

25 ensuite réduit dans des conditions sélectives ;

d) soit on effectue une réaction de couplage entre l'amine de formule :



dans laquelle n, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis pour (I) et le composé de formule :



- 5 dans laquelle R<sub>1</sub>, X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, iode ou un groupe trifluorométhylsulfonate (triflate ou OTf) ;
- 2) dans le cas où A représente le groupe  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , on effectue une hydrogénation par l'hydrogène naissant où en présence de cyclohexène du composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  pour préparer le composé éthylénique (I)
- 10 sous forme d'un mélange des isomères Z et E ou on effectue cette hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme Z, ou encore on fait réagir sur le composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  un hydrure métallique pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme E;
- 15 3) dans le cas où A représente le groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , on effectue une hydrogénation du composé (I) dans lequel A représente un groupe  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ou  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ .

A l'étape 1a du procédé selon l'invention, on procède à chaud, de préférence à une température comprise entre 80 et 90°C, dans un solvant polaire tel que le 1,2-diméthoxyéthane ou le 1,4-dioxane. Pour faciliter la réaction de condensation, on peut

20 utiliser un catalyseur par exemple un sel métallique tel que le chlorure de cuivre II ou le chlorure de cuivre III.

A l'étape 1b du procédé, le couplage de Suzuki est de préférence effectué entre un composé (Ia) dans lequel Z représente OTf et le dérivé boronique (2) de formule R<sub>1</sub>-B(OH)<sub>2</sub>. La réaction est effectuée en présence d'une base, comme les hydroxydes,

25 alcoxydes, phosphates ou carbonates alcalins ou alcalino terreux plus particulièrement le phosphate de potassium ou le carbonate de sodium. La réaction est effectuée en présence d'un catalyseur métallique, par exemple un catalyseur au cuivre, à l'étain ou de préférence au palladium tel que le tétrakis(triphénylphosphine)palladium éventuellement avec un halogénure du type chlorure de lithium jouant le rôle de

cocatalyseur. On opère à chaud, à une température comprise entre 60 et 80°C dans un solvant inerte comme le toluène ou le 1,2-diméthoxyéthane ou de préférence en milieu biphasique toluène/solution aqueuse avec éventuellement une partie d'alcool comme l'éthanol.

- 5 Le couplage de Suzuki a été étudié dans de nombreuses publications comme par exemple Synth. Commun. 1981, 11 (7), 513-519 et J. Org. Chem. 1993, 58 (8), 2201-2208. Les acides boroniques (2)  $R_1-B(OH)_2$  sont commerciaux ou synthétisés de façon classique à partir des dérivés halogénés correspondants de préférence bromés  $R_1Br$  par action par exemple du triméthylborate en présence d'une base comme le *tert*-butyllithium.

- 10 A l'étape 1c, le couplage est de préférence effectué sur un composé (Ia) dans lequel Z représente un atome de brome, en présence d'une base comme le *n*-butyllithium dans un solvant inerte de préférence le éther diéthylique à basse température, -80 à -70°C étant la gamme de température préférée. La réduction de (I') en (I) est effectuée dans  
15 des conditions sélectives par exemple selon la méthode décrite dans Tetrahedron, 1995, 51, 11043-11062 par action du chlorotriméthylsilane et de l'iodure de sodium dans un mélange acétonitrile/solvant chloré comme le dichlorométhane suivie d'un traitement à l'acide acétique en présence de zinc ou encore par action d'acide iodhydrique ou par hydrogénation ionique par action de tétraborohydrure de sodium  
20 dans l'acide triflique.

- A l'étape 1d du procédé, le couplage est effectué en présence d'un catalyseur au palladium, d'une ou plusieurs amines tertiaires et éventuellement de chlorure de lithium. On préférera utiliser un composé (III) dans lequel Z représente un triflate et on opérera en présence d'un catalyseur au palladium du type tétrakis(triphényl  
25 phosphine)palladium ou dichlorodi(triphénylphosphine)palladium et éventuellement d'un cocatalyseur comme l'iodure de cuivre. Dans le cas où Z représente un triflate, on utilisera également le chlorure de lithium. Ce couplage est de préférence effectué en présence de triéthylamine et de pyridine à reflux du mélange réactionnel. Pour ce type de couplage, appelé couplage de Sonogashira, on pourra se référer à J. Org. Chem.  
30 1993, 58, 7368-7376 et 1998, 63, 1109-1118 ; Syn. Lett. 1995, 1115-1116 et Synthesis, 1987, 981.

- Pour préparer les composés (I) dans lesquels A représente le groupe  $-CH=CH-$  sous forme Z, on effectue en général l'hydrogénation en présence de cyclohexène et d'un catalyseur métallique sur support, tel que le palladium sur sulfate de baryum ou  
35 carbonate de calcium ou le nickel de Raney ou de préférence le catalyseur de Lindlar, dans un solvant inerte pour la réaction, comme l'éther de pétrole ou un solvant

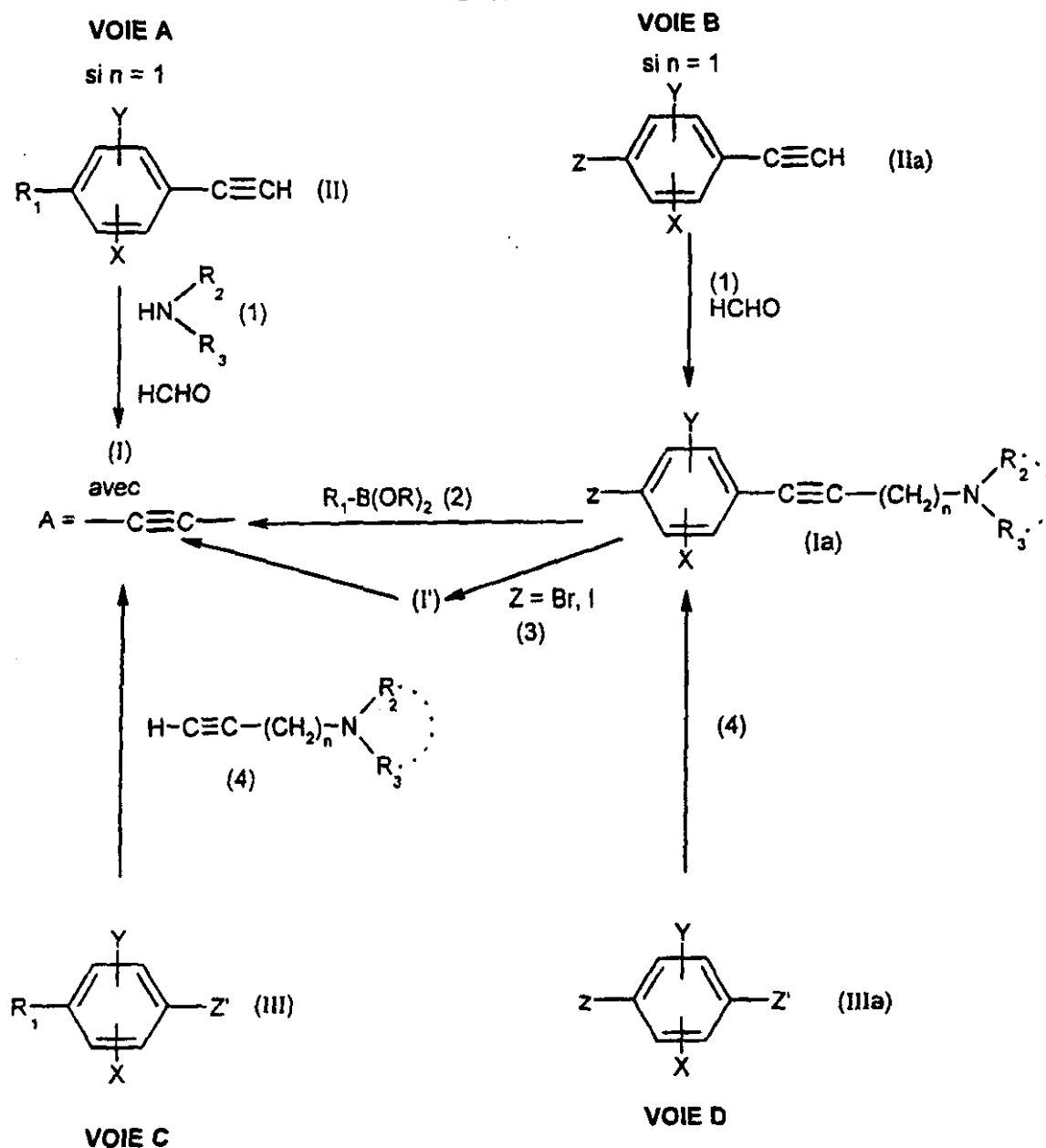
alcoolique. Pour préparer les composés (I) sous forme E, on préfère utiliser comme hydrure métallique l'hydrure de diisobutylammonium (DIBALH) dans un solvant inerte comme le toluène.

- Pour préparer les composés (I) dans lesquels A représente le groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
- 5 l'hydrogénation est en général réalisée dans un alcool par exemple l'éthanol, en présence d'un catalyseur comme l'oxyde de platine ou de préférence le palladium sur charbon.

- Pour les techniques de réduction des alcènes et alcynes utilisées ci-dessus, on pourra se référer à "Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications in Organic
- 10 Chemistry", Robert L. Augustine, 1965, Marcel Dekker, Inc. New-York.

Le procédé général de préparation des composés (I) dans lesquels A représente le groupe acétylénique  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  est décrit dans le SCHEMA 1 ci-après :

## SCHEMA 1

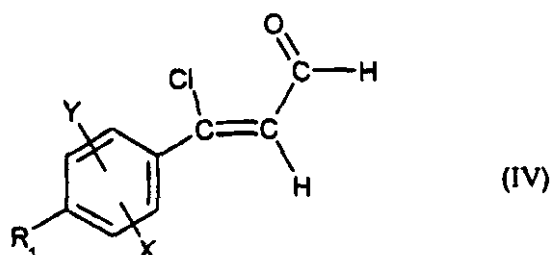


Dans le SCHÉMA 1,  $A = -C\equiv C-$ , et X, Y, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis pour (I).

R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle, Z représente un atome de brome, d'iode ou un triflate et Z' représente un triflate lorsque Z représente un brome ou un iode sinon Z' représente un atome de brome ou d'iode. L'importance de la nature des substituants Z et Z' dans la réaction de couplage décrite VOIE D sera détaillée dans ce qui suit.

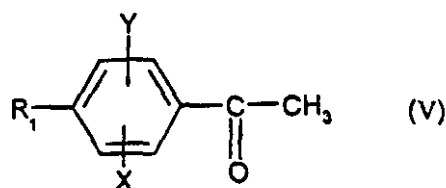
Le composé (II) est obtenu par traitement en milieu basique de la chloroacroléine de

10 formule :



dans laquelle X, Y et R<sub>1</sub> sont tels que définis pour (I), de préférence par action de l'hydroxyde de sodium dans un solvant comme le tétrahydrofurane ou de préférence le 1,4-dioxane à la température de reflux du solvant.

- 5 La chloroacroléine (IV) est préparée à partir de l'acétophénone de formule :



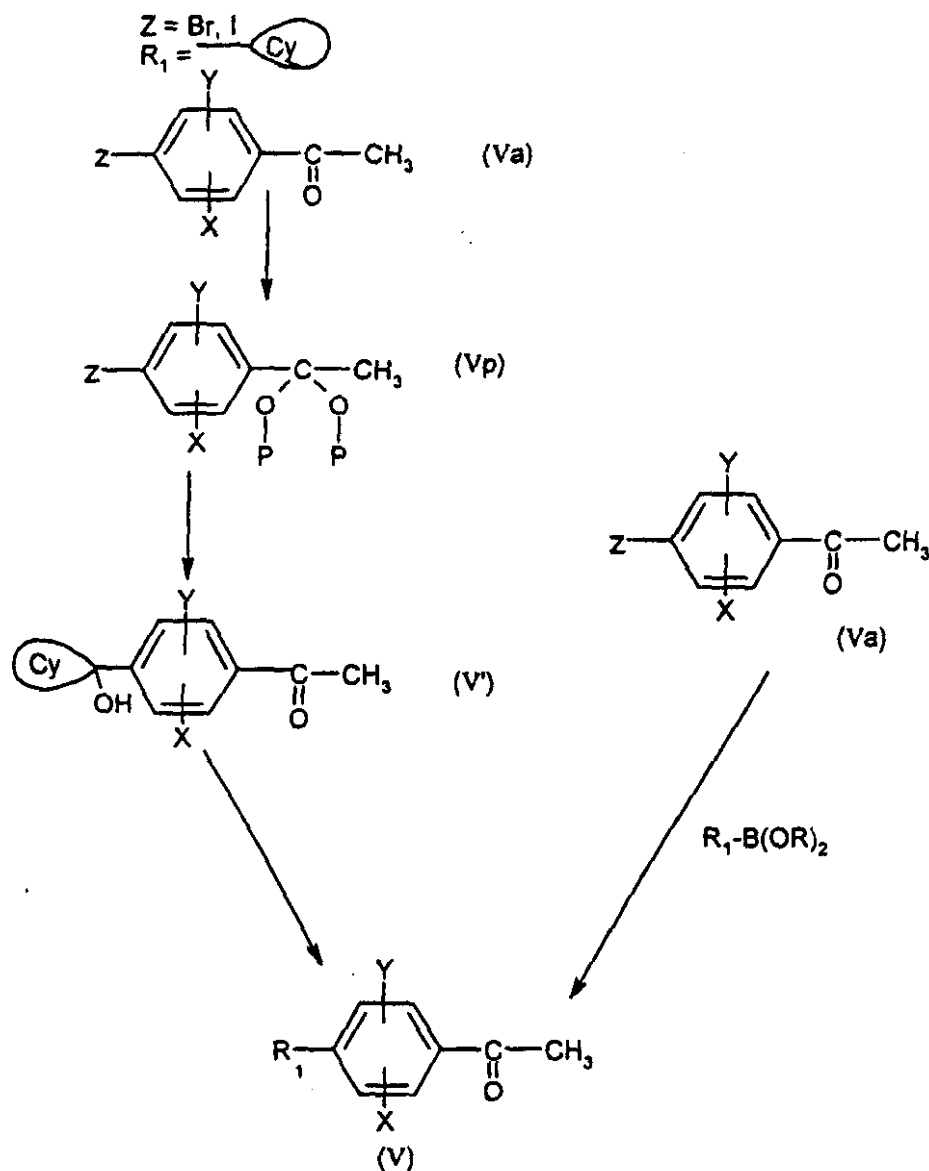
- dans laquelle X, Y et R<sub>1</sub> sont tels que définis pour (I), par action d'un complexe de Vilsmeier. On utilise par exemple le chlorure de (chlorométhylène)diméthylammonium, réactif de Vilsmeier commercial, ou un réactif de Vilsmeier obtenu à partir d'une
- 10 formamide disubstituée combinée avec le chlorure d'oxalyle, l'oxychlorure de phosphore ou le phosgène. On opère en général dans un solvant chloré ou un éther à une température comprise entre -20 et 40°C. Plus particulièrement, on utilise un réactif de Vilsmeier obtenu à partir du diméthylformamide et du chlorure d'oxalyle dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le 1,2-diméthoxyéthane à des températures
- 15 comprises entre -10 et 10°C.

Pour ce type de réaction, on pourra se référer par exemple à J. Chem. Soc. (C) 1970, 2484-2488 et Angew. Chem. Internat. Ed. 1963, 2, 98-99.

- Les acétophénones (V) sont connues ou préparées selon des méthodes connues telles que celles décrites dans Gazz. Chim. Ital. 1949, 79, 453-457 et J. Am. Chem.
- 20 Soc. 1947, 69, 1651-1652.

Le SCHEMA 2 illustre les méthodes utilisées pour la préparation des composés (V).

## SCHEMA 2



Dans le SCHEMA 2, X, Y et  $R_1$  sont tels que définis pour (I), Cy est tel que défini précédemment pour (I'), Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, R

5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle et P représente un groupe protecteur de la fonction cétone comme un méthyle.

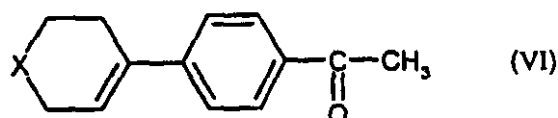
Les composés (V) peuvent être obtenus directement à partir des composés (Va) par action du composé boronique  $R_1\text{-B(OR)}_2$  (2) comme décrit pour le passage de (Ia) à (I). On peut également protéger la fonction cétone du composé (Va) de manière classique par exemple par action d'orthoformate de trialkyle dans l'alcool correspondant en présence

10 d'un acide comme l'acide *para*-toluènesulfonique. On obtient ainsi le composé (Vp)

que l'on fait réagir sur la cétone  dans les conditions décrites pour le

passage de (Ia) à (I'). On déprotège la fonction cétone par hydrolyse en milieu acide pour obtenir le composé (V'). Le dit composé (V') est alors réduit dans les conditions douces décrites pour le passage de (I') à (I).

Dans certains cas, par exemple, lorsque  $R_1$  représente le groupe  
5 4,4-diméthylcyclohexyle ou 4-tétrahydropyranyle, on pourra former intermédiairement le composé de formule :



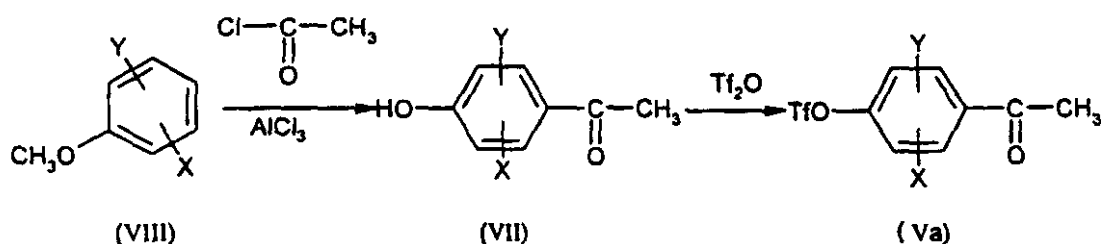
dans laquelle  $X = O$  ou  $-C(CH_3)_2$  qui conduira, après protection préalable de la fonction cétone, hydrogénation par exemple en présence de palladium sur charbon dans le  
10 méthanol, suivie de la déprotection de la fonction cétone, au composé (V) souhaité.

Les composés (V) dans lesquels X et/ou Y est différent de l'hydrogène peuvent être obtenus à partir des composés (V) dans lesquels  $X = Y = H$  par des méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, dans le cas où X et/ou Y représente un atome de chlore, on effectue la chloration du noyau aromatique par action de chlore  
15 gazeux en présence d'un acide de Lewis de préférence le trichlorure d'aluminium, dans un solvant chloré comme le dichlorométhane, de préférence à 0°C.

Les composés (Va) sont commerciaux ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Par exemple, dans le cas où Z représente un triflate, le composé (Va) peut être  
20 préparé comme présenté dans le SCHEMA 3 :

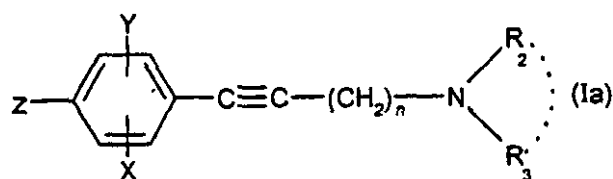
SCHEMA 3



Dans le SCHEMA 3, X et Y sont tels que définis pour (I). Les composés (VIII) sont commerciaux ou préparés de manière classique.



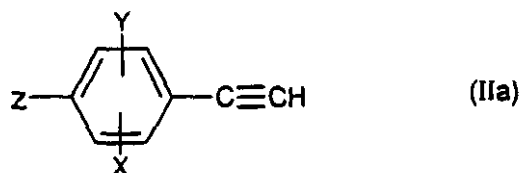
Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet les composés de formule (Ia) :



dans laquelle X, Y, n, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome  
5 de brome, d'iode ou OTf. Ces composés sont nouveaux et constituent des intermédiaires clés dans la synthèse des composés (I).

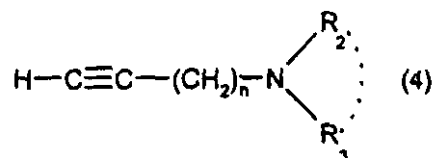
La présente invention concerne également un procédé pour la préparation des dérivés (Ia) caractérisé en ce que :

- soit, lorsque n = 1, on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé  
10 phénylacétylénique de formule :



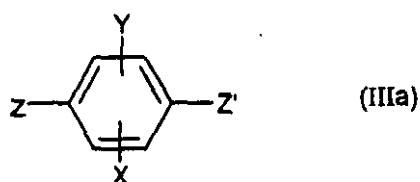
dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome ,  
d'iode ou OTf, le formaldéhyde et l'amine (1) HNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

- soit on effectue une réaction de couplage entre l'amine de formule :



15

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et n sont tels que définis pour (I) et le dérivé de formule :



dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I), Z représente un atome de brome,  
d'iode ou un triflate et Z' représente un atome de brome ou d'iode si Z représente un  
20 triflate sinon Z' représente un triflate, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une ou plusieurs amines tertiaires et éventuellement de chlorure de lithium.

La réaction de Mannich est effectuée dans les mêmes conditions que celles décrites pour le passage de (II) à (I).

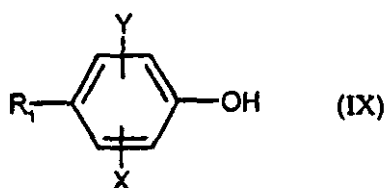
Pour le couplage entre les composés (IIIa) et (4) on utilise une réaction de  
25 Sonogashira décrite pour le couplage des composés (III) et (4). Lorsque Z représente

un triflate et Z' un atome de brome ou d'iode, on opère en absence de chlorure de lithium. Par contre, lorsque Z représente un atome de brome ou d'iode et Z' un triflate, on opère en présence de chlorure de lithium. L'utilisation de chlorure de lithium permet d'orienter la réaction de couplage.

- 5 Les propargylamines (4) (cas où  $n = 1$ ), sont préparées de manière classique par exemple selon Tetrah. Lett. 1989, 30 (13), 1679-1682 à partir de l'amine (1)  $\text{HNR}_2\text{R}_3$  et du 3-bromopropyne par action du carbonate de potassium dans l'acétonitrile à une température comprise entre 50 et 80°C.

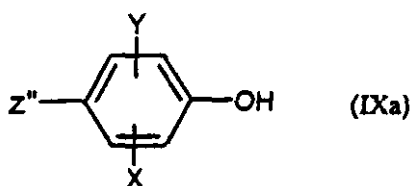
Les composés (III) dans lesquels  $Z = \text{OTf}$  sont obtenus classiquement à partir des

- 10 alcools correspondants de formule :



dans laquelle X, Y et  $R_1$  sont tels que définis pour (I), par action de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (anhydride triflique) dans la pyridine.

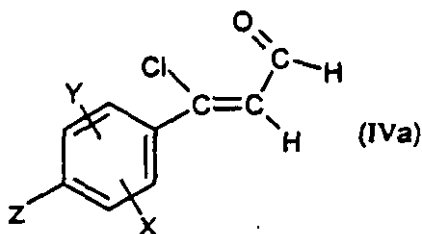
Les alcools (IX) sont eux-mêmes obtenus à partir des composés de formule :



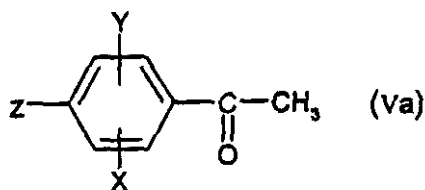
15

dans laquelle  $Z''$  représente un atome de brome ou d'iode selon les méthodes décrites précédemment pour le passage de (Ia) à (I) ou de (Va) à (V). Les composés (IXa) sont commerciaux ou préparés selon des techniques bien connues de l'homme de l'art.

- 20 Le composé (IIa) est préparé à partir de la chloroacroléine de formule :



dans laquelle X, Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, elle-même obtenue à partir de l'acétophénone de formule :



dans laquelle X, Y et Z sont tels que définis précédemment pour (IVa) selon les méthodes décrites pour le passage de (IV) à (II) et de (V) à (IV).

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études biochimiques et pharmacologiques. Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels, hydrates et solvats pharmaceutiquement acceptables se lient spécifiquement aux récepteurs sigma, notamment à ceux du système nerveux central.

L'affinité pour les récepteurs sigma-1 a été étudiée *in vitro* sur des membranes de cerveau de cobaye en utilisant la 3H-(+)-pentazocine comme ligand selon De Haven-Hudkins *et al.*, Life Science 1993, 53, 41-48. La (+)-pentazocine se fixe spécifiquement sur les récepteurs sigma-1. On prépare selon les méthodes usuelles un fragment de membrane de cerveau de cobaye. La préparation membranaire (0,3 mg de protéine/ml) est incubée pendant 150 minutes à 37°C en présence de 0,5 nM de [<sup>3</sup>H]-(+)-pentazocine. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 10 µM de (+)-pentazocine. Ensuite on filtre et rince 3 fois les membranes. On analyse la matière filtrée pour déterminer la fraction [<sup>3</sup>H]-pentazocine spécifiquement liée. Dans ces conditions, les composés de l'invention, dont des exemple suivent, ont des CI<sub>50</sub> comprises entre 0,1 nM et 100 nM.

La capacité d'interaction des composés selon l'invention avec les récepteurs sigma-2 a été testée *in vitro* sur des membranes de rate de rat en utilisant comme ligand la [<sup>3</sup>H]-DTG selon R. Paul *et al.*, Journal of Neuroimmunology 1994, 52, 183-192. La préparation membranaire (1 ml) est incubée avec 2 nM de [<sup>3</sup>H]-DTG pendant 90 minutes à 20°C. La quantité de liaisons non spécifiques est estimée en présence de 10 µM de DTG ou d'halopéridol. Les membranes sont filtrées, lavées 2 fois et la matière filtrée est analysée pour déterminer la quantité de [<sup>3</sup>H]-DTG spécifiquement liée. Les composés selon l'invention présentent une activité sigma-2 comprise entre 1 nM et 500 nM.

L'activité sigma-1 a également été étudiée *in vivo* chez la souris avec le modèle des rotations induites par le ligand (+)-3PPP (0,05 µg/ml) selon P. Worms *et al.*, Life Science 1986, 39, 2199-2208. Les composés selon l'invention ont été administrés par voie intrapéritonéale à des doses de 0,25 mg/kg et par voie orale à des doses de 1 mg/kg.

L'activité antipsychotique potentielle des composés de l'invention a été étudiée comme suit selon différents tests décrits dans Neuropharmacology 1993, 32 (6), 605-615. Les composés selon l'invention ont été étudiés selon le modèle d'hyperactivité induite chez la souris par l'amphétamine (par voie intrapéritonéale à des doses de 2,5 mg/kg) et par la cocaïne (par voie intrapéritonéale à des doses de 16 mg/kg). Le test d'évitement actif chez le rat a également été utilisé. Ces tests ont montré l'activité anti-psychotique des composés selon l'invention dont les exemples figurent ci-après. Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'études électrophysiologiques montrant qu'il existe une similitude entre les composés selon l'invention et les neuroleptiques classiques, aussi bien après administration unique qu'après administration répétée. Pour certains composés, les résultats obtenus mettent en évidence une grande sélectivité des produits selon l'invention en A10 (aire tegmentale ventrale = VTA) par rapport à A9 (substance noire) soit une augmentation du nombre des neurones dopaminergiques spontanément actifs uniquement en A10 et pas en A9. Cette propriété est très intéressante car la structure A9 est fortement impliquée dans les effets extrapyramidaux obtenus avec les antipsychotiques classiques (L.A. Chiodo et B.S. Bunney ; Catecholamines : Neuropharmacology and Central Nervous System - Theoretical aspects 1984, 369-391).

Les composés selon l'invention présentent, d'après les résultats observés lors de ces essais biochimiques et comportementaux une activité antipsychotique.

L'implication du CYP2D6 peut être mise en évidence par des études de métabolisme *in vitro* sur fractions microsomales hépatiques humaines. Le concept le plus utilisé est l'inhibition de l'enzyme par son inhibiteur spécifique : la quinidine utilisée à 20 fois son  $K_i$  -  $K_i$  étant la valeur absolue de la constante d'inhibition d'un principe actif vis-à-vis d'une enzyme.

Différents modèles permettent de mettre en évidence, dans une réaction métabolique spécifique, l'implication du CYP2D6.

– On peut utiliser des fractions microsomales hépatiques humaines qui contiennent l'ensemble des isoformes hépatiques humaines incubées en présence de co-facteur d'oxydoréduction (NADPH) et en absence ou en présence de quinidine à 20 fois son  $K_i$  vis-à-vis du CYP2D6. La diminution de la métabolisation observée en présence de quinidine peut être associée à l'inhibition de l'isoforme CYP2D6, prouvant ainsi son éventuelle implication dans la ou les voies métaboliques étudiées.

- On peut également utiliser des fractions microsomales préparées à partir de cellules transfectées n'exprimant qu'une seule isoforme de cytochrome P-450 humaine (GENTEST Corp.).
- On peut également utiliser des hépatocytes humains en culture primaire qui sont capables d'effectuer des réactions métaboliques de phase I et II. Les incubations sont alors réalisées en cinétique sur 24 heures en absence et en présence de quinidine, inhibiteur puissant et spécifique du CYP2D6. On pourra se référer à J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 321-332.

Les composés selon l'invention ont été particulièrement étudiés comme suit :

- le dit composé est incubé avec des fractions microsomales hépatiques humaines, du NADPH (co-facteur d'oxydo-réduction) ainsi qu'en présence ou en absence de quinidine. Le degré d'inhibition de la métabolisation observée en présence de quinidine reflète l'implication du CYP2D6 dans la métabolisation du dit composé. Cette approche est utilisable lorsque la métabolisation sur fractions microsomales hépatiques est d'une amplitude suffisante (c'est-à-dire supérieure ou égale à 10 % de la quantité de substrat de départ).
- Dans le cas où la métabolisation du dit composé sur microsomes hépatiques est trop faible pour pouvoir quantifier une inhibition avec précision, ou lorsque des vérifications supplémentaires sont nécessaires, des études complémentaires, plus approfondies, sur hépatocytes humains en culture primaire sont réalisées en cinétique sur 24 heures. Le degré d'implication du CYP2D6 dans la métabolisation hépatique globale est alors révélé par la diminution de la clairance intrinsèque du dit composé éventuellement observée en présence de quinidine.
- Les résultats obtenus montrent que les composés selon l'invention présentent un taux de métabolisation faible et/ou une faible implication du CYP2D6 dans le processus d'oxydation.

Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives et leur toxicité est donc compatible avec leur utilisation comme médicaments.

- Les composés de la présente invention sont donc particulièrement intéressants et pourront être utilisés avantageusement comme médicaments, notamment comme anti-psychotiques, pour le traitement des troubles liés à l'ischémie cérébrale et les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Les composés de l'invention sont également très intéressants pour leur activité neuroprotectrice, plus particulièrement en ce qui concerne l'apoptose. Les composés selon l'invention pourront également être utilisés en tant qu'analgésiques ou bien pour

traiter les abus de drogues et les symptômes liés à la dépendance et ou sevrage des drogues.

Par ailleurs, les composés selon l'invention ont également une activité dans le domaine cardiovasculaire plus particulièrement pour la régulation des troubles du rythme

5 cardiaque.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel, d'un solvat ou d'un hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et des excipients convenables.

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale ou intraoculaire, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels, solvats et hydrates éventuels, peuvent être administrés sous

15 formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration  
20 sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, lotions ou collyres.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut  
25 varier entre 0,02 et 1 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 1 à 25 mg, de préférence de 5 à 12 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 1 à 100 mg, de préférence de 5 à 60 mg.

30 Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée  
35 ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

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

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

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

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

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

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec des matrices  
20 telles qu'un polymère ou une cyclodextrine (patch, formes à libération prolongée).

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

25 Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention.

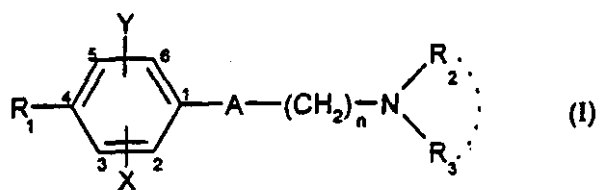
Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

30 Les points de fusion ont été mesurés selon la méthode de Micro-Kofler.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués dans le diméthylsulfoxyde sauf mention contraire, à 200 MHz et les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. Les abréviations utilisées ci-après sont les suivantes :

s = singulet ; m = multiplet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet.

35 De manière conventionnelle, on numérotera par la suite le groupe phényle des composés (I) de la façon suivante :

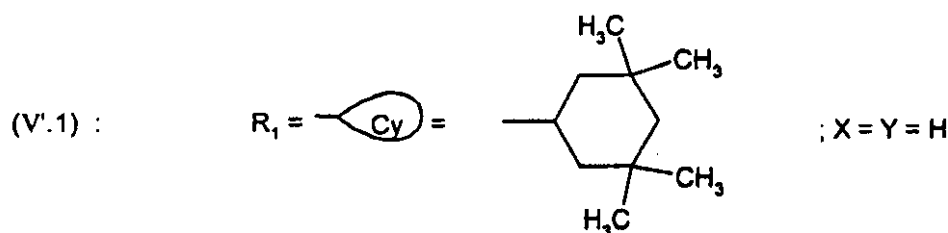


Dans les PREPARATIONS et EXEMPLES ci-après,  $n$  est égal à 1.



**PREPARATION 1****1-Bromo-4-(1,1-diméthoxyéthyl)benzène, composé Vp**(Vp) : X = Y = H ; Z = Br ; P = CH<sub>3</sub>

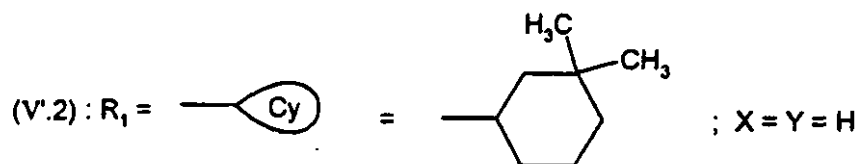
On agite pendant 6 heures à température ambiante un mélange de 19,905 g de  
 5 1-(4-bromophényl)éthanone, 101,4 ml de méthanol, 0,22 g d'acide  
*para*-toluènesulfonique hydraté et 19,9 ml de triméthylorthoformate. On neutralise la  
 solution avec une solution d'hydroxyde de potassium à 1% dans le méthanol et  
 concentre sous pression réduite. On reprend l'huile obtenue avec de l'éther de pétrole,  
 élimine le précipité par filtration et évapore le filtrat sous pression réduite. On purifie le  
 10 composé Vp par distillation ; rdt = 96% ; T<sub>éb</sub> = 82°C (sous une pression de 0,003  
 mbar).

**PREPARATION 2****1-[4-(1-Hydroxy-3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V'.1**

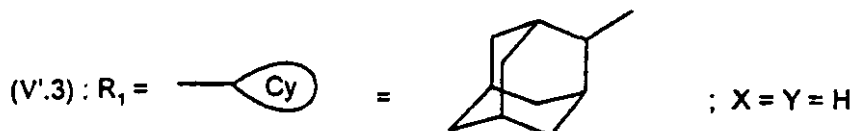
15

A -78°C, à une solution de 10 g de 1-bromo-4-(1,1-diméthoxyéthyl)benzène (composé  
 Vp) dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 27,5 ml d'une solution  
 à 1,6 M dans l'hexane de *n*-butyllithium. On agite le mélange réactionnel pendant 2  
 heures à cette température. On ajoute en 20 minutes une solution de 6,92 ml de  
 20 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexanone dans 20 ml de tétrahydrofurane et agite le mélange  
 réactionnel à -78°C pendant 1 heure. Après retour à température ambiante on  
 additionne 140 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On  
 décante, extrait la phase aqueuse au éther diéthylique, on réunit les phases  
 organiques, les sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression  
 25 réduite. On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice  
 en éluant avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle, 95 / 5 (v/v) ; rdt = 88% ;  
 F = 135°C.

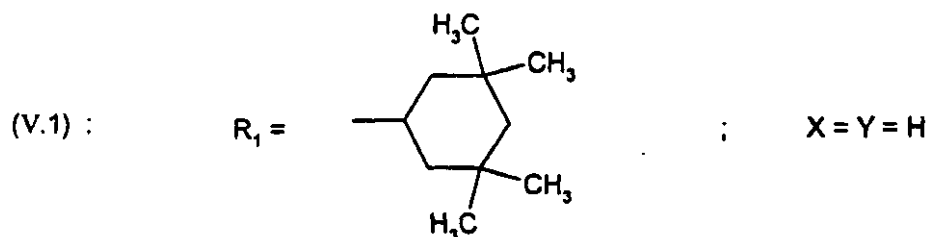
De la même manière, on prépare les composés suivants :

**[4-(Hydroxy-3,3-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V'.2**

F = 99°C.

**1-[4-(Hydroxyadamantan-2-yl)phényl]éthanone, composé V'.3**

5

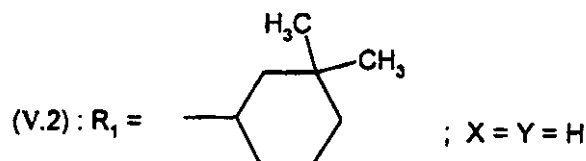
 $^1H$  RMN : 7,9 (d,2H) ; 7,6 (d,2H) ; 4,8 (s,1H) ; 2,6-1,4 (m,18H).**PREPARATION 3****1-[4-(3,3,5,5-Tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.1**

10

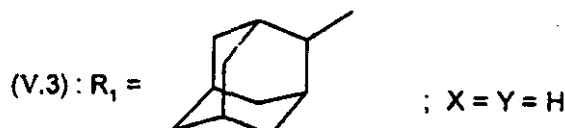
A une solution de 40,45 g de 1-[4-(hydroxy-3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V'.1) et de 56,21 g d'iodure de sodium dans 230 ml d'acétonitrile anhydre, on additionne 38,1 ml de chlorotriméthylsilane en 45 minutes. Pendant l'addition, on maintient la température entre 35 et 40°C. Après 2 heures d'agitation, on additionne 40 ml d'acétonitrile et 39,4 ml d'acide acétique. Ensuite, on ajoute par portions 29,4 g de zinc en poudre fine, sous agitation et à température ambiante. On chauffe le mélange réactionnel à reflux sous forte agitation pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, on filtre sur célite puis lave avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. On concentre la phase organique sous pression réduite et purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle, 95/5 (v/v) ; rdt = 68% ; F = 54°C.

20

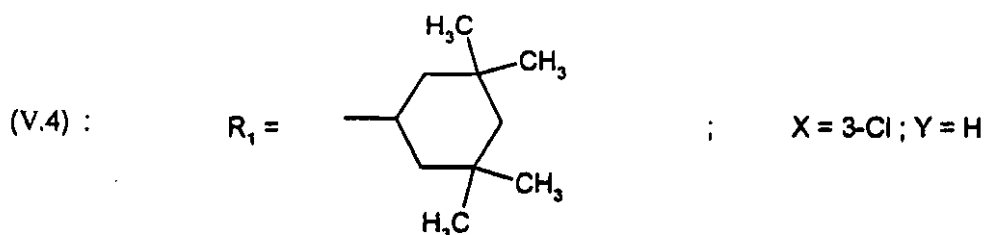
De la même manière, on prépare les composés suivants :

**1-[4-(3,3-Diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.2**

$^1H$  RMN : 7,8 (d,2H) ; 7,2 (d,2H) ; 2,7 (m,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,8-1,1 (m,8H) ; 1,0 (s,3H) ; 0,9 (s,3H).

**5 1-(4-Adamantan-2-ylphényl)éthanone, composé V.3**

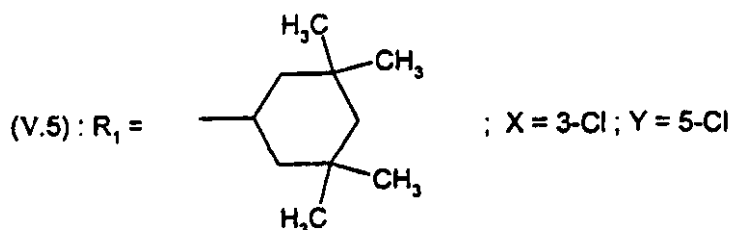
$F = 75^\circ C.$

**PREPARATION 4****10 1-[3-Chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.4**

Sous atmosphère inerte, à 350 ml de dichlorométhane on additionne à  $0^\circ C$  40,25 g de chlorure d'aluminium puis 5 g de 1-[4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V.1) en solution dans du dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation à  $0^\circ C$

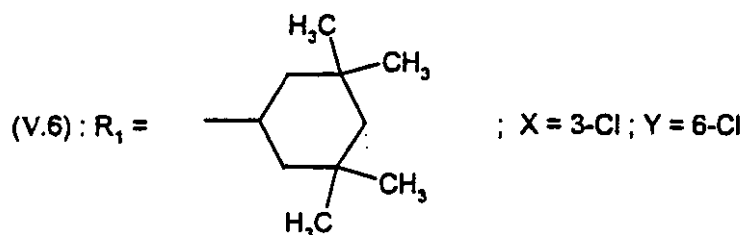
- 15 on fait barboter dans la réaction 17,1 ml de chlore gazeux ( $d = 1,565$ , mesuré à l'état liquide à  $-78^\circ C$ ). Après retour à température ambiante, on additionne au mélange réactionnel un mélange eau / glace. On extrait au dichlorométhane, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et concentre sous pression réduite. On purifie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane /
- 20 dichlorométhane, 7/3 (v/v) ; rdt = 74% ;  $F = 64^\circ C.$

On isole également les composés dichlorés :

**1-[3,5-Dichloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.5**

$^1\text{H}$  RMN : 7,9 (s, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 3,9 (m, 1H) ; 2,5 (s, 3H) ; 2,1 (m, 2H) ; 1,2 (m, 4H) ; 1,0 (s, 6H) ; 0,9 (s, 6H).

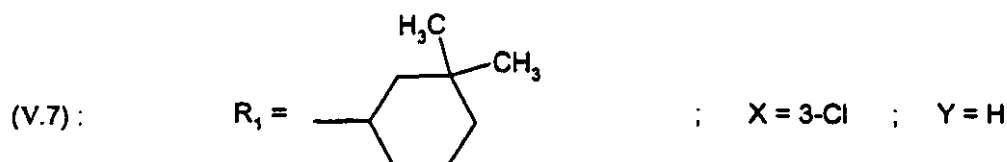
**1-[3,6-Dichloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.6**



5  $^1\text{H}$  RMN : 7,6 (s, 1H) ; 7,2 (s, 1H) ; 3,3 (m, 1H) ; 2,6 (s, 3H) ; 1,5 (m, 2H) ; 1,2 (m, 4H) ; 1,1 (s, 6H) ; 0,9 (s, 6H).

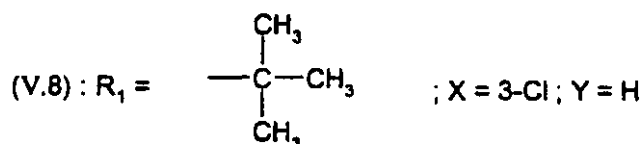
Selon le mode opératoire décrit pour le composé V.4., on isole les composés suivants :

**1-[3-Chloro-4-(3,3-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.7**



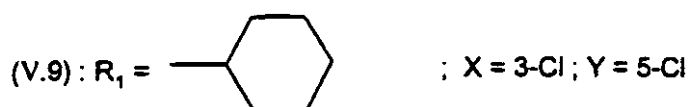
10  $^1\text{H}$  RMN : 7,9 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,4 (d, 1H) ; 3,1 (m, 1H) ; 2,5 (s, 3H) ; 1,8-1,1 (m, 8H) ; 0,9 (s, 3H) ; 0,8 (s, 3H).

**1-(3-Chloro-4-tert-butylphényl)éthanone, composé V.8**



$^1\text{H}$  RMN : 7,8 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 2,5 (s, 3H) ; 1,4 (s, 9H).

15 **1-(3,5-Chloro-4-cyclohexylphényl)éthanone, composé V.9**



**PREPARATION 5**

**1-[(3-Chloro-4-hydroxy)phényl]éthanone, composé VII.1**

20 (VII.1) : X = 3-Cl ; Y = H

Sous atmosphère inerte, à 63,5 ml de 2-chloro-1-méthoxybenzène dans 500 ml de 1,2-dichloroéthane, on additionne 167 g de trichlorure d'aluminium puis on ajoute goutte à goutte 167 g de chlorure d'acétyle en solution dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane. On chauffe le mélange réactionnel à 45°C pendant 48 heures. On

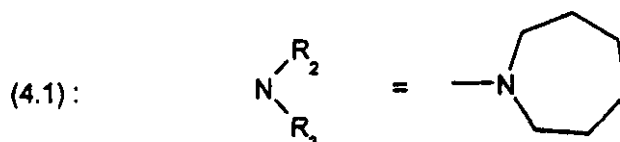
25 verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glacé, extrait au dichlorométhane,

évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 90/10 (v/v). On recristallise le composé VII.1 dans le cyclohexane ; F = 107°C.

5

## PREPARATION 6

### 1-Prop-2-ynylazépane, composé 4.1

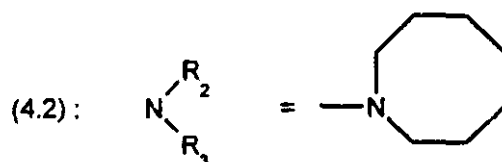


A 20,8 ml d'hexaméthylèneamine et 27,9 g de carbonate de potassium dans 300 ml d'acétonitrile, on additionne goutte à goutte 18,8 ml d'une solution de 3-bromopropyne à 80% dans le toluène. On chauffe le mélange réactionnel à 50°C pendant 12 heures et 6 heures à 80°C. On filtre, évapore les solvants sous pression réduite. Le composé 4.1 est purifié par distillation ; T<sub>eb</sub> = 61°C sous une pression de 26,7 Pa.

<sup>1</sup>H RMN : 3,3 (s, 2H) ; 3,0 (s, 1H) ; 2,5 (m, 4H) ; 1,5 (m, 8H).

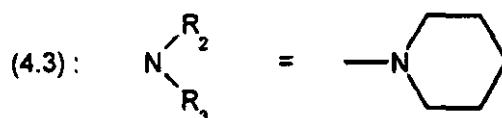
15 De la même manière on prépare:

### 1-Prop-2-ynylazocane, composé 4.2



<sup>1</sup>H RMN : 3,3(s, 2H) ; 3,0(s, 1H) ; 2,5(m, 4H) ; 1,5(m, 10H).

### 1-Prop-2-ynylpipéridine, composé 4.3



20

<sup>1</sup>H RMN : 3,2(s, 2H) ; 3,1(s, 1H) ; 2,3(m, 4H) ; 1,5(m, 2H) ; 1,3(m, 4H).

## PREPARATION 7

### 4-Acétyl-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Va.1

25 (Va.1) : X = 3-Cl ; Y = H ; Z = OTf

A 0°C, à 26,7 g de 1-[(3-chloro-4-hydroxy)phényl]éthanone (composé VII.1) dans 700 ml de pyridine, on additionne goutte à goutte 26,2 ml d'anhydride triflique. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 36 heures, évapore les solvants sous pression réduite et reprend le résidu avec une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le

dichlorométhane. On décante, sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 95/5 (v/v).

- 5  $^1\text{H RMN}$  : 8,2 (s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,8 (d, 1H).

De la même manière on prépare les composés suivants :

**4-Acétyle-2,6-dichlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Va.2**

(Va.2) : X = 3-Cl ; Y = 6-Cl ; Z = OTf

$^1\text{H RMN}$  : 8,2 (s, 2H) ; 2,6 (s, 3H).

- 10 **4-Bromo-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.1 à partir du 4-bromo-2-chlorophénol.**

(IIIa.1) : X = 3-Cl ; Y = H

$^1\text{H RMN}$  : 8,1 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,6 (d, 1H).

**4-Bromo-3-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.2**

- 15 (IIIa.2) : X = 2-Cl ; Y = H

$^1\text{H RMN}$  : 8,0(m, 2H) ; 7,5(d, 1H)

**4-Bromo-2-méthylphényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.3**

(IIIa.3) : X = 2-CH<sub>3</sub> ; Y = H

$^1\text{H RMN}$  : 7,7(s, 1H) ; 7,6(d, 1H) ; 7,3(d, 1H) ; 2,3(s, 3H).

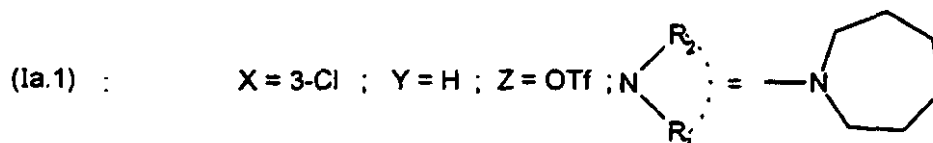
- 20 **4-Bromophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.4**

(IIIa.4) : X = Y = H

$^1\text{H RMN}$  : 7,8(d, 2H) ; 7,4(d, 2H).

**PREPARATION 8**

- 25 **4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.1**



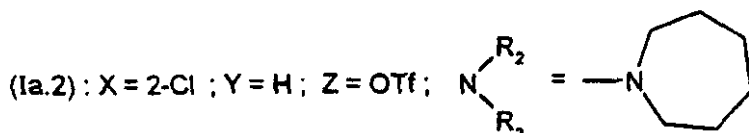
- 30 Sous atmosphère inerte, à 4 g de 4-bromo-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (composé IIIa.1), 0,062 g d'iodure de cuivre, 10 ml de pyridine et 20 ml de triéthylamine, on additionne 1,96 g de 1-prop-2-ynylazépane (composé 4.1) puis 0,457 g du catalyseur dichlorobis(triphénylphosphine)palladium. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures, évapore les solvants sous pression réduite, reprend le résidu obtenu au dichlorométhane, lave à l'eau et sèche sur sulfate

de magnésium. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20 ; F = 192°C.

$^1\text{H}$  RMN : 7,8 (s, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 3,6 (s, 2H) ; 2,6 (m, 4H) ; 1,5 (m, 8H).

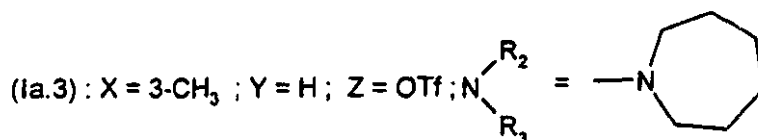
- 5 De la même manière, on prépare les composés suivants :

**4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]-3-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.2**



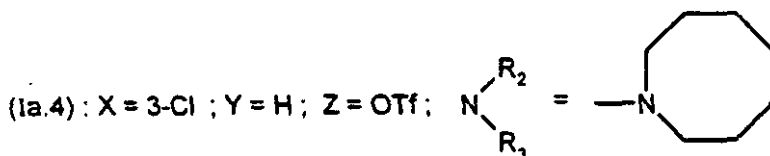
$^1\text{H}$  RMN : 7,7(d, 1H) ; 7,6(s, 1H) ; 7,3(d, 1H) ; 3,5(s, 2H) ; 2,6(m, 4H) ; 1,5(m, 8H).

- 10 **4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]-2-méthylphényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.3**



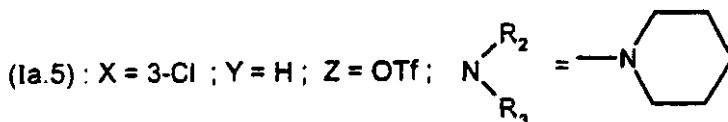
$^1\text{H}$  RMN : 7,5(s, 1H) ; 7,4(m, 2H) ; 3,5(s, 2H) ; 2,6(m, 4H) ; 2,3(s, 3H) ; 1,5(m, 8H).

- 4-[3-(1-Azocanyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.4**



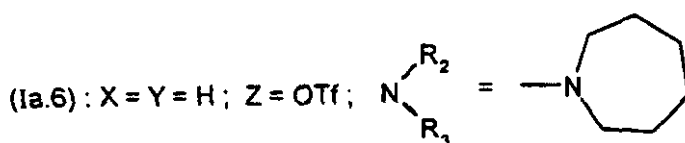
$^1\text{H}$  RMN : 7,8(s, 1H) ; 7,5(m, 2H) ; 3,6(s, 2H) ; 2,6(m, 4H) ; 1,5(m, 10H).

- 4-[3-(1-Pipéridinyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.5**



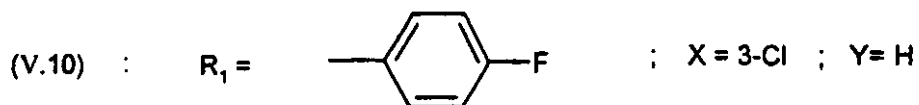
$^1\text{H}$  RMN : 7,8(s, 1H) ; 7,6(m, 2H) ; 3,5(s, 2H) ; 2,4(m, 4H) ; 1,8-1,5(m, 6H).

- 4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]phényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.6**



## PREPARATION 9

## 1-[3-Chloro-4-(4-fluorophényl)phényl]éthanone, composé V.10

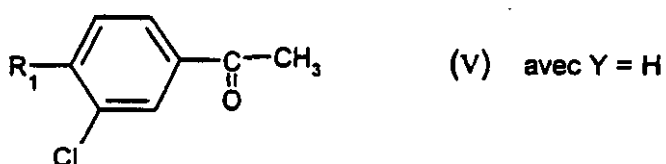


Sous atmosphère inerte, on agite à 60°C pendant 8 heures 19,7 g de  
 5 4-acétyl-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (composé Va.1), 10 g d'acide  
 4-fluorobenzèneboronique, 2 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 17,9 g de  
 carbonate de sodium dans 84,5 ml d'eau, 591 ml de toluène, 200 ml d'éthanol et  
 5,51 g de chlorure de lithium. On agite ensuite le mélange réactionnel pendant 12  
 heures à température ambiante. On filtre, évapore les solvants du filtrat sous pression  
 10 réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de  
 silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 97/3 (v/v) ; rdt = 94%.  
 $^1\text{H RMN}$  : 8,0 (1H,s) ; 7,9 (1H,d) ; 7,5 (3H,m) ; 7,3 (2H,m) ; 2,6 (3H,s).

De la même manière, on prépare les composés V.11 à V.15 présentés dans le  
 TABLEAU 1 suivant :

15

TABLEAU 1



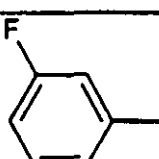
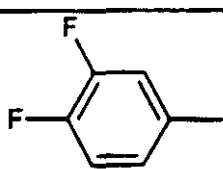
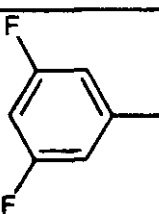
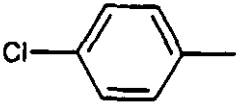
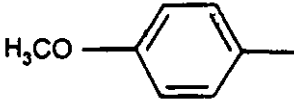
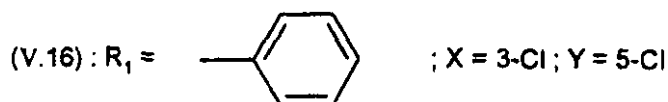
COMPOSE	$R_1$	$^1\text{H RMN}$
V.11		8,1 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,2H) ; 7,2 (m,3H) ; 2,6 (s,3H)
V.12		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (m,3H) ; 7,3 (m,1H) ; 2,6 (s,3H)
V.13		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (d,1H) ; 7,4-7,1 (m,3H) 2,6 (s,3H)



TABLEAU 1 (suite 1)

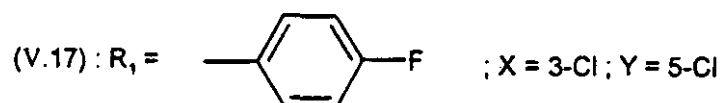
COMPOSE	R <sub>1</sub>	<sup>1</sup> H RMN
V.14		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,5H) ; 2,6 (s,3H)
V.15		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 7,4 (m,2H) ; 7,0 (m,2H) ; 3,8 (s,3H) ; 2,6 (s,3H)

## 1-(2,6-Dichlorobiphényl-4-yl)éthanone, composé V.16



5 <sup>1</sup>H RMN : 8,0 (s,2H) ; 7,4 (m,3H) ; 7,2 (m,2H) ; 2,6 (s,3H).

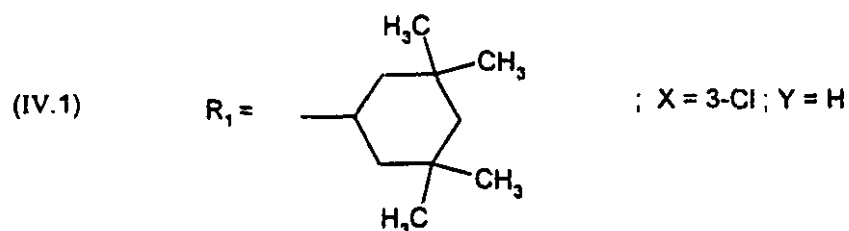
## 1-(2,6-Dichloro-4'-fluorobiphényl-4-yl)éthanone, composé V.17



<sup>1</sup>H RMN : 8,0 (s,2H) ; 7,3 (m,4H) ; 2,6 (s,3H).

## 10 PREPARATION 10

3-Chloro-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propénal,  
composé IV.1



15 A une température comprise entre -5 et 2°C, à une solution de 3,72 ml de diméthylformamide et de 20 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute goutte à goutte 3,51 ml de chlorure d'oxalyle, puis agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à température ambiante. On additionne alors rapidement 3,92 g de 1-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V.6) en solution dans 10 ml de dichlorométhane, puis on agite le mélange réactionnel à

20 température ambiante pendant 12 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace, puis on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse d'éthanoate de

sodium à 2,84 M. On lave avec 50 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'eau, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange

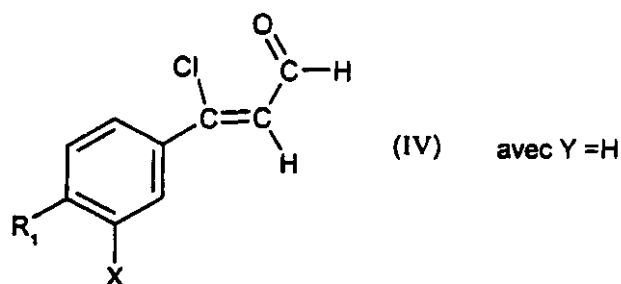
5 cyclohexane/acétate d'éthyle, 97/3 (v/v).

$^1\text{H}$  RMN : 10,2 (d,1H) ; 7,7 (s,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 7,3 (d,1H) ; 6,6 (d,1H) ; 3,4 (m,1H) ; 1,5 (m,2H) ; 1,3 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H).

De la même manière, on prépare les composés IV.2 à IV.18 présentés dans les TABLEAUX 2 et 3 ci-après :

10

TABLEAU 2



COMPOSE	R <sub>1</sub>	X	F ; °C ou $^1\text{H}$ RMN
IV.2		H	10,1 (d,1H) ; 7,8 (m,2H); 7,4 (m,2H) ; 6,9 (m,1H); 2,9 (m,1H) ; 1,4-0,8 (18H)
IV.3		H	146
IV.4		H	
IV.5		H	

TABLEAU 2 (suite1)

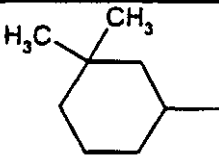
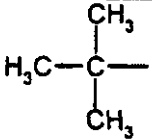
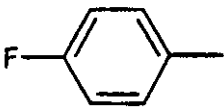
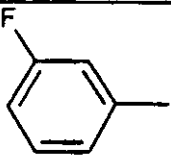
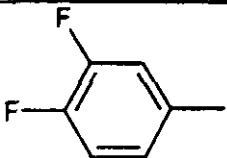
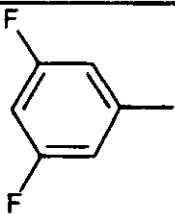
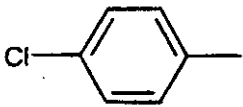
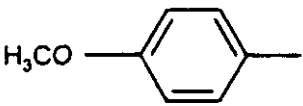
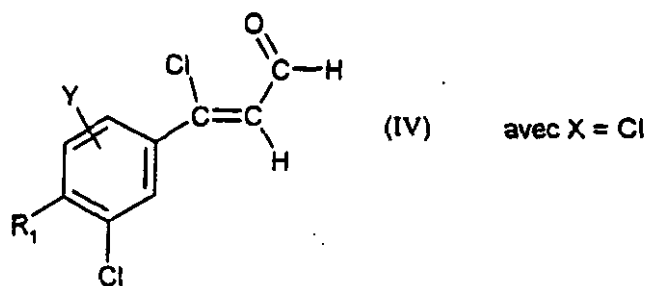
COMPOSE	R <sub>1</sub>	X	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN
IV.6		Cl	10,0 (d,1H) ; 7,8 (s,1H);7,7(d,1H) 7,4 (d,1H) ; 7,0 (d,1H) ; 3,1(m,1H);1,8-1,1 (m,8H) ; 1,0 (s,3H) ; 0,9 (s,3H)
IV.7		Cl	
IV.8		Cl	139
IV.9		Cl	
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	
IV.12		Cl	
IV.13		Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H); 7,9 (d,1H) ; 7,6-7,3 (m,3H) ; 7,1 (m,2H) ; 7,0 (d,1H); 3,8 (s,3H)

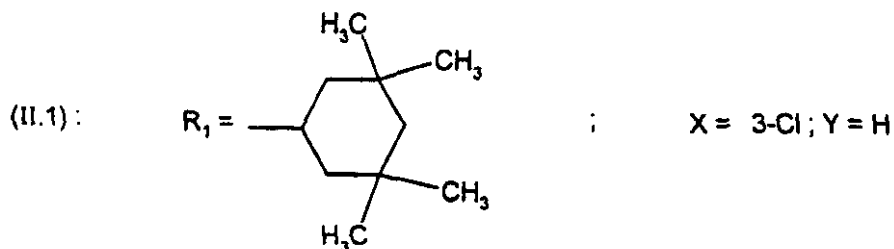
TABLEAU 3



COMPOSE	R <sub>1</sub>	Y	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN
IV.14		5-Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H) ; 7,9 (s,1H) ; 7,1 (d,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,1 (m,2H) ; 1,3 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
IV.15		6-Cl	10,0 (d,1H) ; 7,8-7,4 (m,2H) ; 6,6 (d,1H) ; 3,2 (m,1H) ; 1,6-1,2(m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
IV.16		5-Cl	
IV.17		5-Cl	108
IV.18		5-Cl	

## PREPARATION 11

## 3-Chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényléthyne, composé II.1.

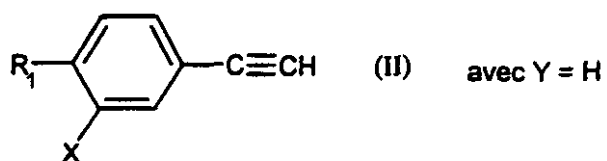


Sous atmosphère inerte et sous forte agitation on dissout 5,3 g d'hydroxyde de sodium dans 150 ml d'eau. On ajoute 80 ml de 1,4-dioxane et chauffe à reflux. On additionne rapidement 15 g de 3-chloro-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl] propénal (composé IV.1) en solution dans 130 ml de 1,4-dioxane et maintient le mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure. Après retour à température ambiante on verse le mélange réactionnel sur un grand volume de dichlorométhane. On décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du cyclohexane ; rdt = 80%.

$^1\text{H}$  RMN : 7,5 (1H,s) ; 7,3 (2H,m) ; 4,2 (1H,s) ; 3,2 (1H,m) ; 1,4 (2H,m) ; 1,2 (4H,m) ; 1,0 (6H,s) ; 0,9 (6H,s).

De la même manière, on prépare les composés II.2 à II.16 présentés dans les TABLEAUX 4 et 5 ci-après :

TABLEAU 4



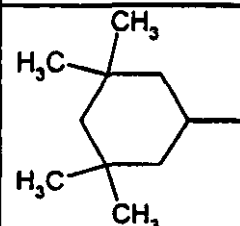
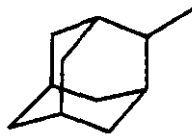
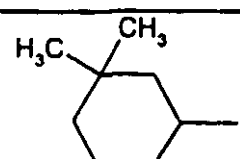
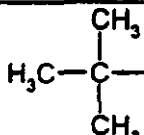
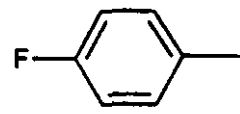
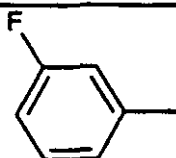
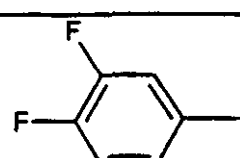
COMPOSE	R <sub>1</sub>	X	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN
II.2		H	7,3 (d,2H) ; 7,2 (d,2H) ; 4,1 (s,1H) 2,9 (m,1H) ; 1,5-1,1 (m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
II.3		H	
II.4		Cl	7,4 (s,1H) ; 7,3 (d,1H) ; 7,2 (d,1H) ; 4,0 (s,1H) ; 3,0 (m,1H) ; 1,7-1,0 (m,8H) ; 0,9 (s,3H) ; 0,8 (s,3H)
II.5		Cl	7,4 (m,3H) ; 4,2 (s,1H) ; 1,3 (s,9H)
II.6		Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (m,6H) ; 4,3 (s,1H)
II.7		Cl	7,7 (s,1H) ; 7,5 (m,3H) ; 7,3 (m,3H) ; 4,3 (s,1H)
II.8		Cl	7,7 (s,1H) ; 7,5 (m,4H) ; 7,3 (m,1H) ; 4,3 (s,1H)

TABLEAU 4 (suite 1)

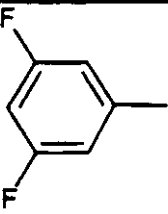
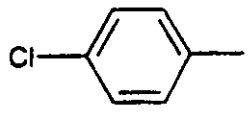
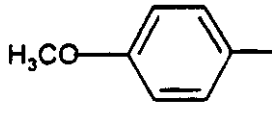
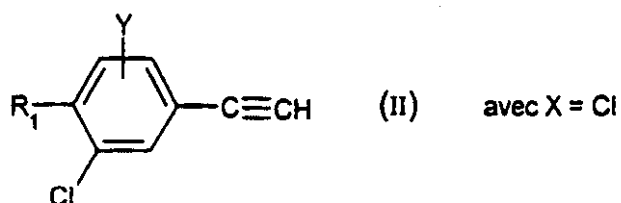
COMPOSE	R <sub>1</sub>	X	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN
II.9		Cl	
II.10		Cl	78
II.11		Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (d,1H) ; 7,3 (m,3H) ; 7,0 (d,2H) ; 4,3 (s,1H) ; 3,8 (s,3H)

TABLEAU 5



5

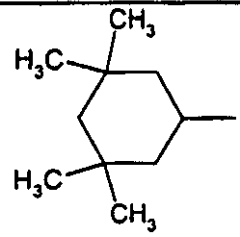
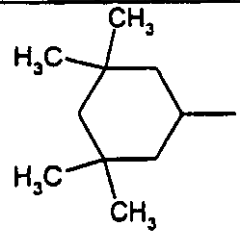
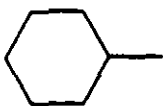
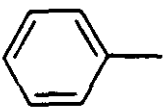
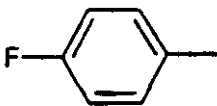
COMPOSE	R <sub>1</sub>	Y	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN
II.12		5-Cl	7,6 (s,1H) ; 7,5 (s,1H) ; 4,4 (s,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,0 (t,2H) ; 1,2 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
II.13		6-Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (s,1H) ; 4,6 (s,1H) ; 3,2 (m,1H) ; 1,5-1,1 (m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)

TABLEAU 5 (suite1)

COMPOSE	R <sub>1</sub>	Y	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN
III.14		5-Cl	
II.15		5-Cl	7,7 (s,2H) ; 7,4 (m,3H) ; 7,2 (d,2H) ; 4,5 (s,1H)
II.16		5-Cl	7,6 (s,2H) ; 7,3 (d,4H) ; 4,5 (s,1H)

**PREPARATION 12****Acide 3,5-difluorobenzèneboronique, composé 2.1**

- 5 A -78°C, à 20 g de 1-bromo-3,5-fluorobenzène dans 300 ml de éther diéthylique, on additionne 91,5 ml de *tert*-butyllithium. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C puis additionne 14,2 ml de triméthylborate. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C puis pendant 12 heures à température ambiante. On additionne 200 ml d'une solution aqueuse 1 N d'acide chlorhydrique. On extrait au
- 10 éther diéthylique, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en hydrogènocarbonate de sodium, la sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu au cyclohexane et isole le précipité obtenu par filtration.

<sup>1</sup>H RMN : 7,4 (3H,m) ; 7,2 (2H,m).

15

**PREPARATION 13****4-Bromo-3-chloroacétophénone, composé Va.3**

(Va.3) ; X = 3-Cl ; Y = H ; Z = Br

- A 0°C, à 133,34 g de chlorure d'aluminium dans 600 ml de dichlorométhane, on additionne goutte à goutte une solution de 100 g de 4-bromoacétophénone dans
- 20 250 ml de dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation à 0°C, on fait barboter dans le milieu à 0°C 28,3 ml de chlore préalablement congelé (-75°C). On agite à température ambiante pendant 12 heures puis hydrolyse le mélange réactionnel. On décante, extrait au dichlorométhane, sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et



évacue les solvants sous pression réduite. On recristallise le résidu obtenu dans l'hexane ; rdt = 57% ; F = 80°C.

#### PREPARATION 14

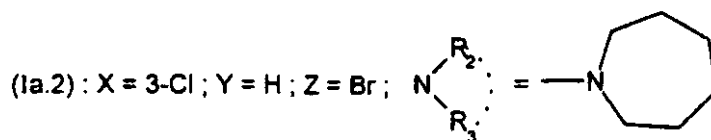
##### 5 3-Chloro-3-(4-bromo-3-chlorophényl)propénal, composé IVa.1

(IVa.1) : X = 3-Cl ; Y = H ; Z = Br

- A une température comprise entre 3 et 6°C, on additionne sous forte agitation 15,08 ml de chlorure d'oxalyle à 16 ml de diméthylformamide dans 200 ml de dichlorométhane. Après retour à température ambiante, on agite pendant 30 minutes
- 10 puis ajoute une solution de 13,4 g de 4-bromo-3-chloroacétophénone (composé Va.3) dans 40 ml de dichlorométhane. On agite le mélange réactionnel pendant 12 heures à température ambiante, hydrolyse le mélange réactionnel par ajout d'une solution de 18,9 g d'acétate de sodium dans 50 ml d'eau. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on décante, extrait au dichlorométhane, sèche les phases
- 15 organiques sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans le cyclohexane ; rdt = 87% ; F = 134°C.

#### PREPARATION 15

##### 1-[3-(4-Bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane, composé Ia.7



20

##### a) 1-Bromo-2-chloro-4-éthynylbenzène, composé IIa.1

- Sous atmosphère inerte, on dissout 6,9 g d'hydroxyde de sodium dans 220 ml d'eau, on additionne 100 ml de 1,4-dioxane et chauffe le mélange réactionnel à 75°C. On additionne 16 g de 3-chloro-3-(4-bromo-3-chlorophényl)propénal (composé IVa.1) en
- 25 solution dans 400 ml de 1,4-dioxane et agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à 85°C. On laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante puis additionne 1300 ml de dichlorométhane. On décante, lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants. Le composé obtenu est directement engagé dans l'étape suivante.

##### 30 b) 1-[3-(4-Bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane, composé Ia.7

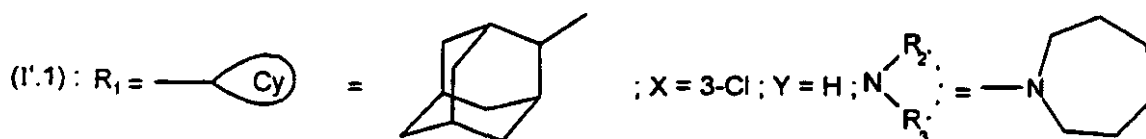
On ajoute 2,53 ml d'une solution aqueuse à 36% de formaldéhyde sur 2,46 ml d'hexaméthylèneimine dans 40 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On additionne cette solution à 4,28 g du composé obtenu précédemment en présence de 0,17 g de chlorure de cuivre II, dihydraté dans 120 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On agite le

mélange réactionnel pendant 1 heure à reflux, évapore les solvants sous pression réduite puis purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle variant de 90/10 à 80/20 (v/v) ; rdt = 82%.

- 5  $^1\text{H RMN}$  : 7,7 (d,1H) ; 7,6 (s,1H) ; 7,2 (d,1H) ; 3,5 (s,2H) ; 2,6 (m,4H) ; 1,5 (m,8H).

## PREPARATION 16

### 2-{2-Chloro-4-[3-(1-azépanyl)prop-1-ynyl]phényl}adamantan-2-ol, composé I'.1



- 10 A  $-78^\circ\text{C}$ , à 3,1 g de 1-[3-(4-bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane (composé Ia.7) dans 50 ml de éther diéthylique, on additionne 5,6 ml d'une solution de *n*-butyllithium à 15% dans l'hexane et maintient l'agitation à  $-75^\circ\text{C}$  pendant 1 heure. Toujours à  $-78^\circ\text{C}$ , on additionne 1,38 g d'amandatan-2-one dans 25 ml de éther diéthylique puis agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à  $-78^\circ\text{C}$ .
- 15 On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante puis on additionne un mélange eau/glacé. On décante, extrait au éther diéthylique, sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15 (v/v) ; rdt = 73% ;
- 20  $F = 95^\circ\text{C}$ .

## PREPARATION 17

### 4,4-Diméthylcyclohexanone, composé 3.1

#### a) 4,4-Diméthylcyclohex-2-ènone

- 25 A 81 ml de but-3-èn-2-one et 88 ml de 2-méthylpropionaldéhyde dans 450 ml de benzène, on additionne à température ambiante 1 ml d'acide sulfurique concentré, puis chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 13 heures pour éliminer l'eau par entraînement azéotropique. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium,
- 30 puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Après distillation, on isole 31,1 g du composé attendu ;  $T_{\text{Eb}} = 78^\circ\text{C}$  (sous une pression de 22 mbar).
- b) 31,1 g de 4,4-diméthylcyclohex-2-ènone dans 100 ml de pentane, sont hydrogénés en autoclave sous une pression de 5 bar en présence de 1,6 g de palladium sur

charbon à 5%. Le mélange réactionnel est filtré et les solvants évaporés sous pression réduite.

### PREPARATION 18

#### 5 2-Chloro-4-(4,4-diméthylcyclohexyl)phénol, composé IX.1

##### a) 2-Chloro-4-(1-hydroxy-4,4-diméthylcyclohexyl)phénol

A 15,1 g de 4-bromo-2-chlorophénol dans 150 ml de tétrahydrofurane, on additionne à -78°C 100 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C. On additionne 10,1 g du  
10 4,4-diméthylcyclohexanone (composé 3.1) et agite à nouveau le mélange réactionnel pendant 30 minutes à -78°C puis pendant 12 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique 1N et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par  
15 chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle variant de 98/2 à 90/10 (v/v). On obtient 11,8 g de solide.

$^1\text{H RMN}$  : 7,4(s,1H) ; 7,2(d,2H) ; 6,9(d,2H) ; 4,5(s,1H) ; 1,9-1,1(m,8H) ; 0,9(s,6H)

b) A 11,8 g du 2-chloro-4-(1-hydroxy-4,4-diméthylcyclohexyl)phénol dans 200 ml d'acide acétique, on additionne 50 ml d'une solution aqueuse d'acide iodhydrique à  
20 57%. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, les solvants évaporés sous pression réduite. On ajoute une solution aqueuse à 40% d'hydroxyde de sodium, une solution aqueuse de carbonate de sodium, puis une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous  
25 pression réduite. On purifie le composé obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 (v/v).

$^1\text{H RMN}$  : 9,8(s,1H) ; 7,1(s,1H) ; 7(d,1H) ; 6,9(d,1H) ; 1,9(m,1H) ; 1,6-1,2(m,8H) ; 0,9(s,6H)

#### 30 PREPARATION 19

##### 2-Chloro-4-(4,4-diméthylcyclohexyl)phényltrifluorométhanesulfonate, composé III.1

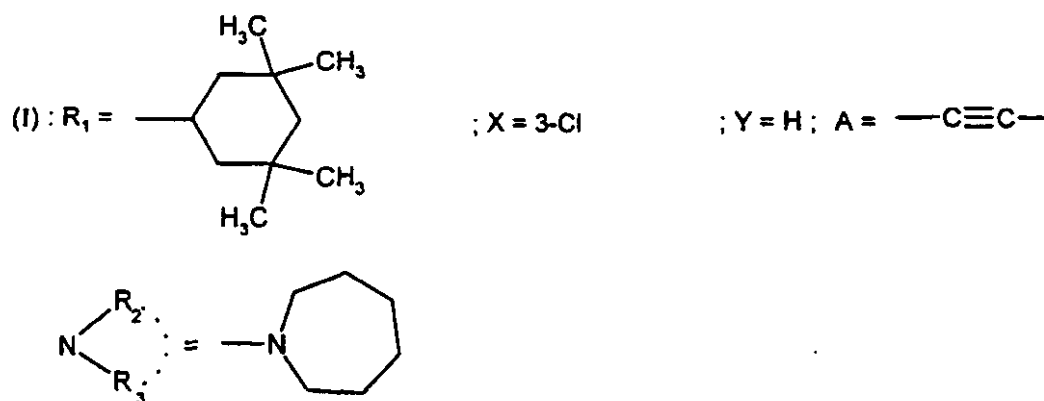
A 9,7 g du 2-chloro-4-(4,4-diméthylcyclohexyl)phénol (composé IX.1) dans 60 ml de pyridine, on additionne à 5°C 8,2 ml d'anhydride triflique et laisse le mélange  
35 réactionnel pendant 30 minutes à 0°C, puis on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé puis

extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec du toluène puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane /acétate d'éthyle variant de 100/0 à 99/1 (v/v). On obtient 15 g du composé.

$^1\text{H RMN}$  : 7,7(s,1H) ; 7,5(d,1H) ; 7,4(d,1H) ; 2,5(m,1H) ; 1,6-1,2(m,8H) ; 0,92(s,3H) ; 0,86(s,3H).

# 10 EXEMPLE 1

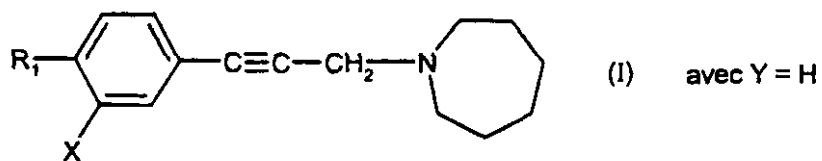
Chlorhydrate de 1-{3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]prop-2-ynyl}azépane.



Sous atmosphère inerte, à 2,57 g de 3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényléthyne (composé II.1) dans 20 ml de 1,2-diméthoxyéthane (DME) , on additionne 0,08 g de chlorure de cuivre II dihydraté. On ajoute ensuite rapidement une solution de 1,19 ml de formaldéhyde et 1,162 ml d'hexaméthylèneimine dans 10 ml de DME. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant une heure. Après retour à température ambiante, on évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sous forte agitation. On isole le précipité obtenu par filtration. Ce précipité est séché sous pression réduite puis recristallisé dans le toluène ; rdt = 75% ; F = 187°C (HCl).

De la même manière, on prépare les EXEMPLES 2 à 16 présentés dans les TABLEAUX 6 et 7 ci-après :

TABLEAU 6



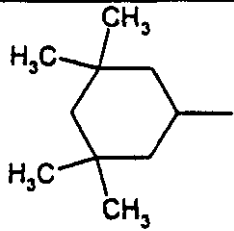
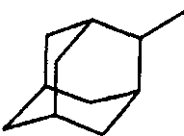
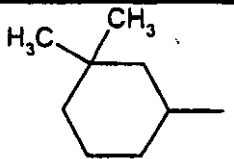
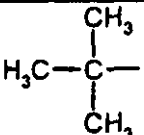
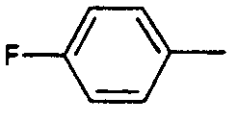
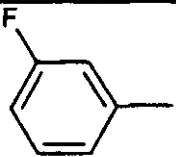
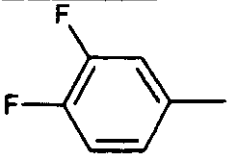
EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN
2		H	200 HCl
3		H	158 HCl-0,2 H <sub>2</sub> O
4		Cl	176 HCl
5		Cl	190 HCl- 0,3 H <sub>2</sub> O
6		Cl	210 HCl
7		Cl	186 HCl-0,3 H <sub>2</sub> O
8		Cl	7,6-7,2(m,6H) ; 3,6(s,2H) ; 2,6(m,4H) ; 1,8-1,4(m,8H)

TABLEAU 6 (suite1)

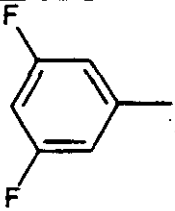
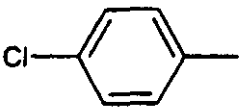
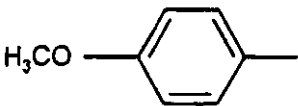
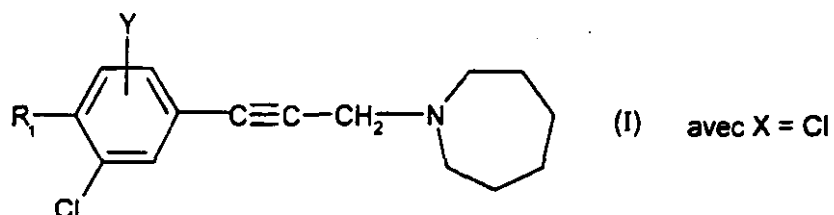
EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN
9		Cl	196 HCl
10		Cl	223 HCl
11		Cl	220 HCl

TABLEAU 7



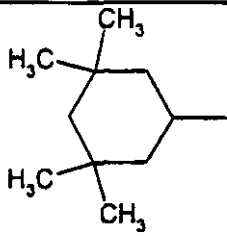
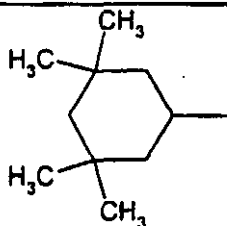
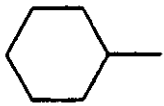
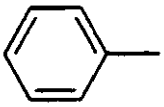
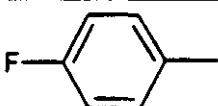
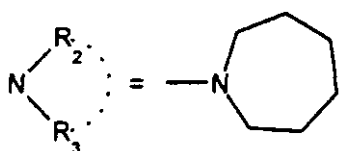
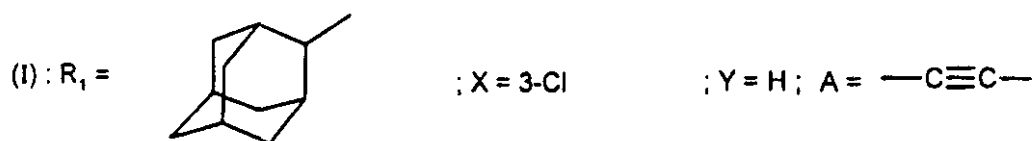
EXEMPLE	R <sub>1</sub>	Y	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN (sel)
12		5-Cl	7,5(s,1H) ; 7,4(s,1H) ; 3,8(m,1H) 3,5(s,2H) ; 2,6(m,4H) ; 2,0(t,2H) 1,5(m,8H) ; 1,2(m,4H) ; 1,0(s,6H) 0,8(s,6H)
13		6-Cl	7,5(s,1H) ; 7,4(s,1H) ; 3,6(s,2H) 3,3(m,1H) ; 2,7(m,4H) ; 2,4(m,2H) ; 1,5(m,8H) ; 1,3(m,4H) ; 1,0(s,6H) ; 0,9(s,6H)

TABLEAU 7 (suite 1)

EXEMPLE	R <sub>1</sub>	Y	F ; °C ou <sup>1</sup> H RMN (sel)
14		5-Cl	
15		5-Cl	230 HCl
16		5-Cl	184 HCl

## EXEMPLE 17

Chlorhydrate de 1-[3-(4-adamantan-2-yl-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane.



5

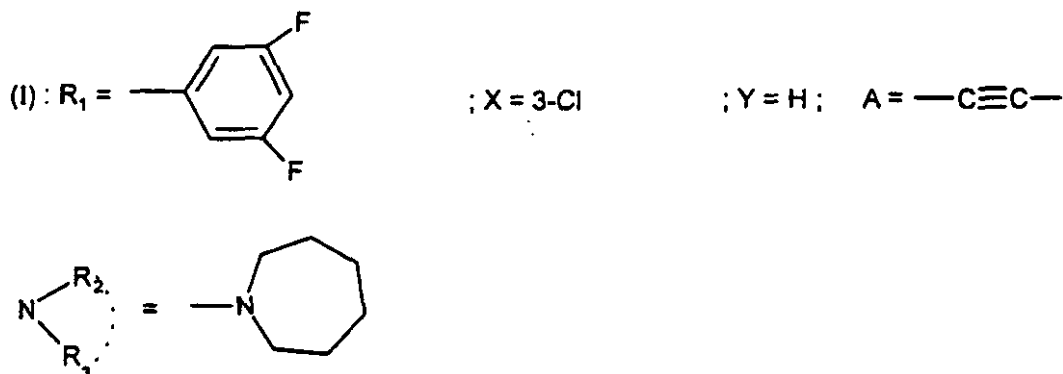
Sous atmosphère inerte, à 3,68 g de 2-[2-chloro-4-[3-(1-azépanyl)prop-1-ynyl]phényl]adamantan-2-ol (composé I'.1) dans 20ml d'acétonitrile et 10 ml de dichlorométhane, on additionne 3,46 g d'iodure de sodium puis 2,35 ml de chlorotriméthylsilane. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à 30°C puis

10 additionne 1,06 ml d'acide acétique, 10 ml d'acétonitrile puis 1,81 g de zinc en poudre. On chauffe le mélange réactionnel à 80°C pendant 3 heures, laisse revenir à température ambiante, filtre et lave au éther diéthylique. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium puis évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en

15 éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 87,5/12,5 (v/v) ; F = 218°C (HCl).

**EXEMPLE 18**

**Chlorhydrate de 1-[3-(2-chloro-3',5'-difluorobiphényl-4-yl)prop-2-ynyl]azépane.**



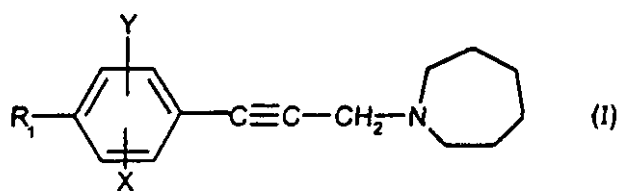
- 5 Sous atmosphère inerte, on agite pendant 12 heures à 80°C, 9,5 g de 4-[3-(1-azépanyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (*composés Ia.1*), 5 g d'acide 3,5-difluorobenzèneboronique (*composé 2.1*), 31 ml d'une solution aqueuse 2 M de carbonate de sodium, 2,1 g de chlorure de lithium, 300 ml de toluène, 100 ml d'éthanol et 0,7 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. On évapore les solvants
- 10 sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange toluène/éthanol, 99/1 (v/v). On reprend le composé obtenu avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et recristallise le précipité obtenu dans le toluène ;  $F = 196^\circ\text{C}$  (HCl).

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 19 à 32 présentés

15 ci-après :

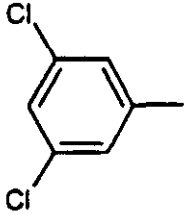
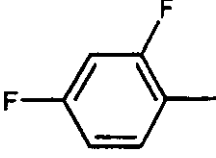
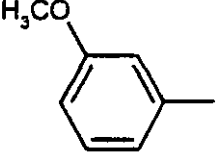
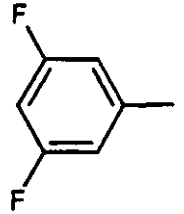
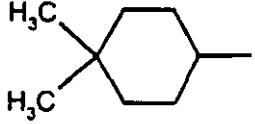


TABLEAU 8



EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	Y	F ; °C (sel, hydrate)
19		2-Cl	H	205 HCl
20		3-Cl	H	172 HCl
21		3-Cl	H	198 HCl
22		3-CH <sub>3</sub>	H	175 HCl 0,8 H <sub>2</sub> O
23		3-Cl	H	(a)
24		3-Cl	H	(b)
25		3-Cl	H	184 HCl

TABLEAU 8 (suite 1)

EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	Y	F ; °C (sel, hydrate)
26		3-Cl	H	(c)
27		3-Cl	H	(d)
28		3-Cl	H	175 HCl 0,4 H <sub>2</sub> O
29		H	H	167 HCl
30		2-Cl	H	205 HCl

(a) <sup>1</sup>H RMN : 7,7-7,3(m,7H) ; 3,6(s,2H) ; 2,7(m,4H) ; 1,6(m,8H)

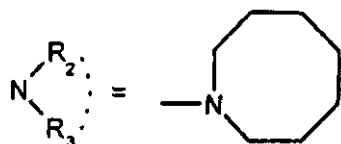
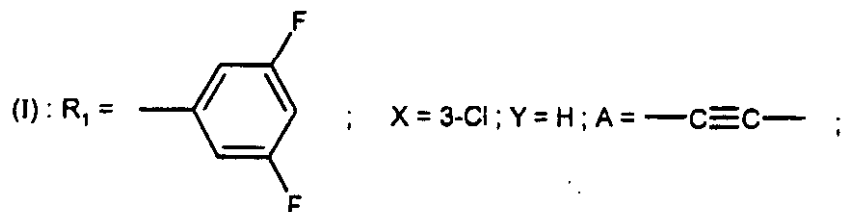
(b) <sup>1</sup>H RMN : 7,6-6,8(m,7H) ; 3,5(d,2H) ; 2,6(m,4H) ; 1,5(m,8H)

(c) <sup>1</sup>H RMN : 7,8(s,1H) ; 7,7(s,1H) ; 7,6-7,5(m,4H) ; 4,3(s,2H) ; 3,4-3,3(m,4H) ; 1,9(m,4H) ; 1,6(m,4H)

5 (d) <sup>1</sup>H RMN : 7,8(s,1H) ; 7,6-7,1(m,5H) ; 4,3(s,2H) ; 3,4(m,2H) ; 3,3(m,2H) ; 1,8(m,4H) ; 1,6(m,4H)

**EXEMPLE 31**

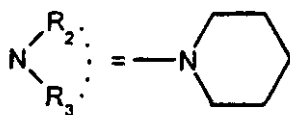
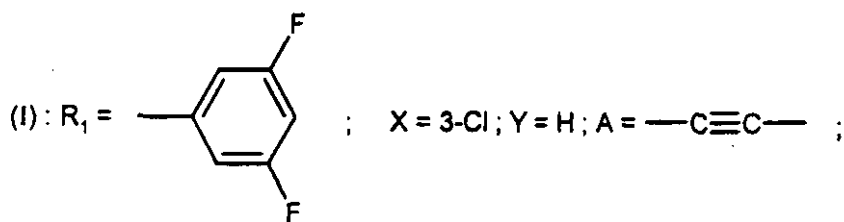
Chlorhydrate de 1-{3-[4-(3,5-difluorophényl)-3-chlorophényl]prop-2-ynyl}azocane

F = 182°C (HCl ; 0,1 H<sub>2</sub>O)

5

**EXEMPLE 32**

Chlorhydrate de {3-[4-(3,5-difluorophényl)-3-chlorophényl]prop-2-ynyl}pipéridine

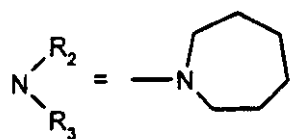
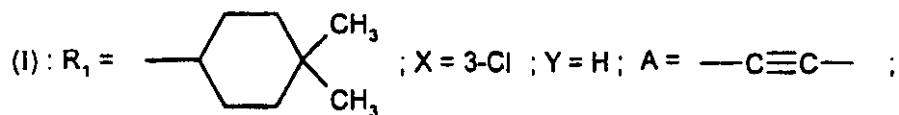


F = 220°C (HCl)

10

**EXEMPLE 33**

Chlorhydrate de {3-[4-(4,4-diméthylcyclohexyl)-3-chlorophényl]prop-2-ynyl}azépane

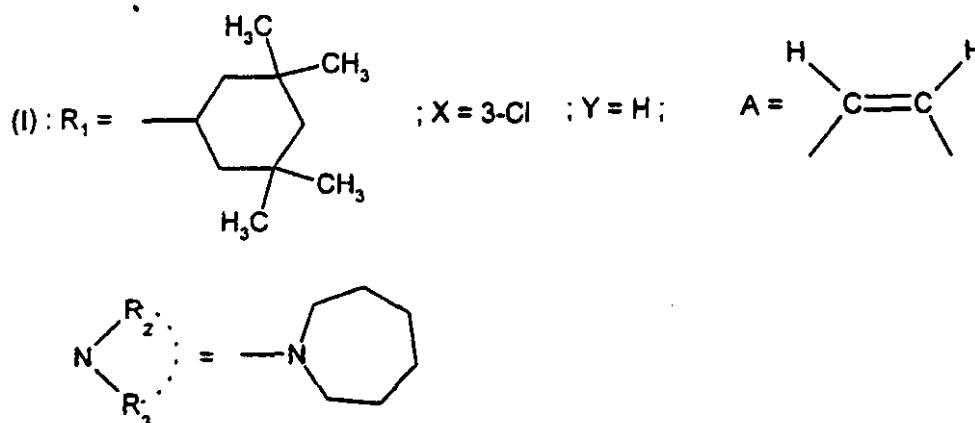


15 Sous atmosphère inerte, on additionne 0,76 g de dichlorobis(triphénylphosphine) palladium à 3,6 g de 1-prop-2-ynylazépane (composé 4.1), 8 g de [4-(4,4-diméthylcyclohexyl)-3-chlorophényl]trifluorométhanesulfonate (composé III.1),

0,103 g d'iodure de cuivre, 1,83 g de chlorure de lithium dans 200 ml de triéthylamine et 100 ml de pyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. On évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 5 cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 (v/v). On reprend le résidu obtenu avec de l'éther diéthylique et forme le chlorhydrate en faisant barboter de l'acide chlorhydrique. Après filtration, le résidu obtenu est recristallisé dans le toluène.

**EXEMPLE 34**

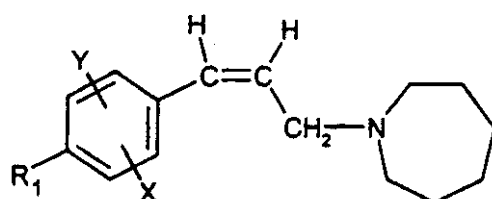
- 10 Chlorhydrate de 1-((Z)-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propèn-2-yl)azépane.



- 15 Sous atmosphère inerte et à pression atmosphérique, on hydrogène 2,28 g du composé de l'EXEMPLE 1 dans 40 ml d'éther de pétrole en présence de 2,3 ml de cyclohexène et 0,23 g de palladium sur carbonate de calcium empoisonné par 3,5% de plomb (catalyseur de Lindlar). On filtre sur célite, reprend le résidu huileux obtenu avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité sous pression réduite ;  $F = 190^\circ\text{C}$  (HCl).

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 35 à 64 ci-après :

TABLEAU 9



EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	Y	F ; °C (sel, hydrate)
35		H	H	120 HCl
36		H	H	186 HCl
37		3-Cl	H	162 HCl
38		3-Cl	H	155 HCl
39		3-Cl	H	158 HCl
40		3-CH <sub>3</sub>	H	115 HCl 0,6 H <sub>2</sub> O
41		3-Cl	H	164 HCl 0,3 H <sub>2</sub> O

TABLEAU 9 (suite1)

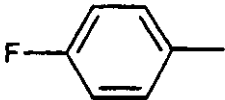
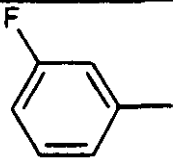
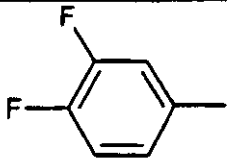
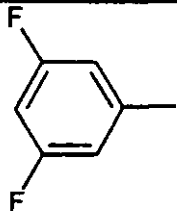
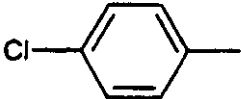
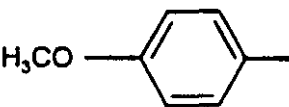
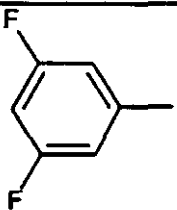
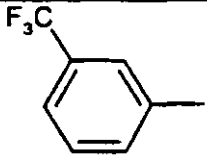
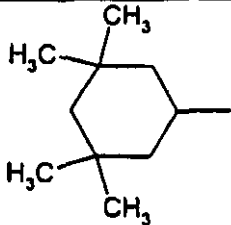
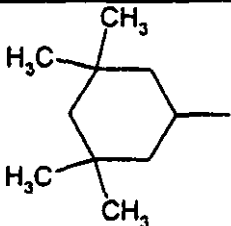
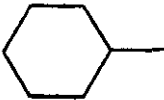
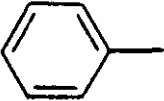
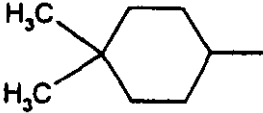
EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	Y	F ; °C (sel,hydrate)
42		3-Cl	H	179 HCl
43		3-Cl	H	152 HCl
44		3-Cl	H	138 HCl
45		3-Cl	H	139 HCl
46		3-Cl	H	146 HCl
47		3-Cl	H	142 HCl
48		2-Cl	H	161 HCl 0,2 H <sub>2</sub> O
49		3-Cl	H	150 HCl

TABLEAU 9 (suite 2)

EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	Y	F ; °C (sel,hydrate)
50		3-Cl	H	141 HCl 0,2 H <sub>2</sub> O
51		3-Cl	H	147 HCl
52		3-Cl	H	128 HCl
53		3-Cl	H	220 HCl
54		3-Cl	H	158 HCl
55		3-Cl	H	132 HCl
56		H	H	157 HCl
57		3-Cl	H	179 HCl 0,2 H <sub>2</sub> O

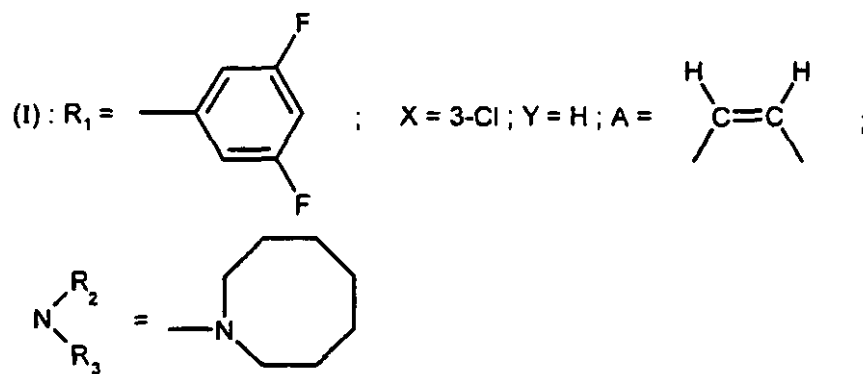
TABLEAU 9 (SUITE 3)

EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	Y	F ; °C (sel)
58		3-Cl	5-Cl	191 HCl-0,2 H <sub>2</sub> O
59		3-Cl	6-Cl	181 HCl
60		3-Cl	5-Cl	
61		3-Cl	5-Cl	228 HCl
62		2-Cl	H	150 HCl

**EXEMPLE 63**

Chlorhydrate de 1-((Z)-3-[3-chloro-4-(3,5-difluorophényl)phényl]propèn-2-yl)azocane

5

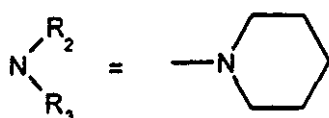
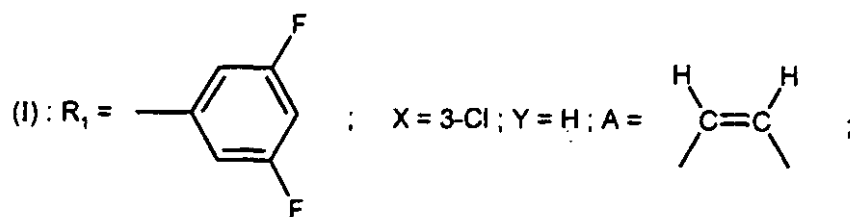


F = 176°C (HCl).



**EXEMPLE 64**

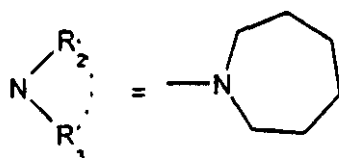
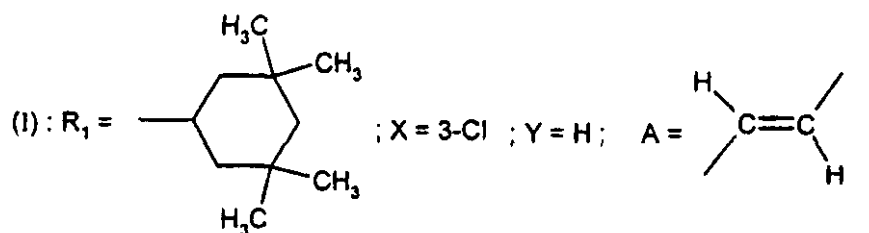
**Chlorhydrate de 1-((Z)-3-[3-chloro-4-(3,5-difluorophényl)phényl]propèn-2-yl) pipéridine**



5  $F = 142^\circ\text{C (HCl)}$

**EXEMPLE 65**

**Chlorhydrate de 1-((E)-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propèn-2-yl)azépane.**



10

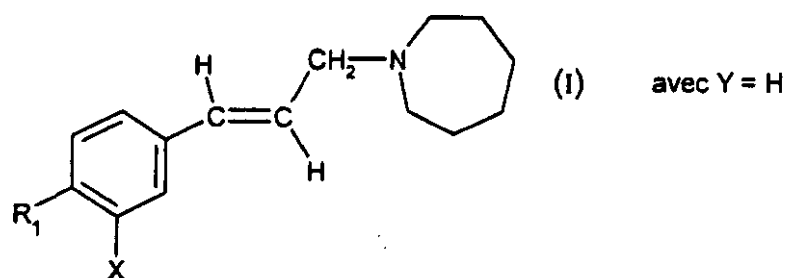
Sous atmosphère inerte, à une solution de 3 g du composé de l'EXEMPLE 1 dans 25 ml de toluène, on additionne goutte à goutte 19,5 ml d'une solution 1 M d'hydruure de diisobutylaluminium (DIBALH) dans le toluène. On agite le mélange réactionnel à 40°C pendant 1 heure puis verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace. On

15 extrait au dichlorométhane, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec du éther diéthylique, fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité obtenu ; rdt = 74% ;  $F = 205^\circ\text{C (HCl)}$ .

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 66 à 69 présentés

20 dans le TABLEAU 10 ci-après :

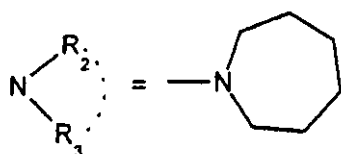
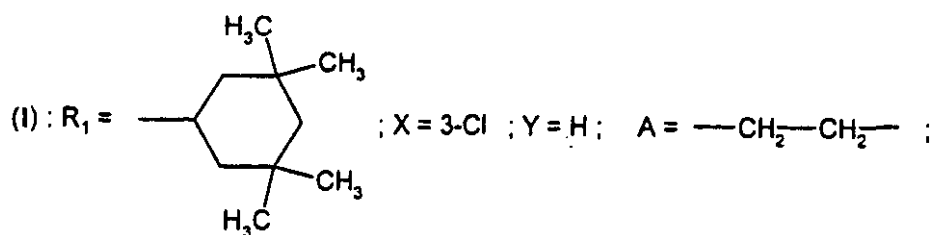
TABLEAU 10



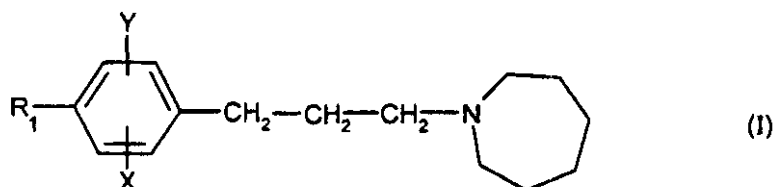
EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	F ; °C (sel, hydrate)
66		H	182 HCl 0,2 H <sub>2</sub> O
67		H	226 HCl
68		Cl	239 HCl
69		Cl	202 HCl 0,2 H <sub>2</sub> O

**EXEMPLE 70**

**Chlorhydrate de 1-{3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propyl} azépane.**



- 5 On hydrogène 3,6 g du composé de l'EXEMPLE 1 en présence de 0,36 g de palladium sur charbon à 10% et de 50 ml d'éthanol. On filtre et évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu huileux obtenu avec du éther diéthylique, fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité obtenu ; rdt = 59% ; F = 215°C (HCl).
- 10 De la même manière on prépare les composés des EXEMPLES 71 à 85 présentés dans le TABLEAU 11 ci-après :

**TABLEAU 11**

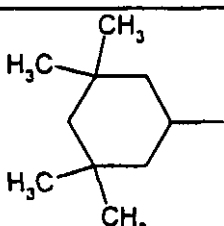
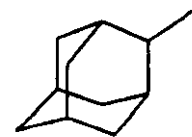
EXEMPLE	$R_1$	X	Y	F ; °C (sel)
71		H	H	186 HCl 0,3 H <sub>2</sub> O
72		H	H	198 HCl

TABLEAU 11 (suite 1)


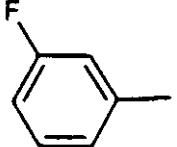
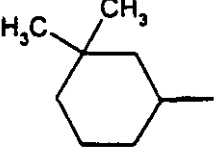
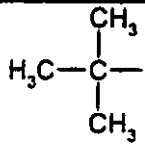
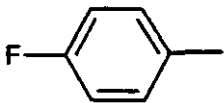
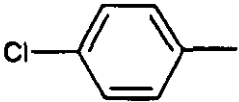
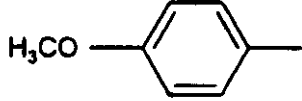
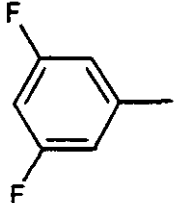
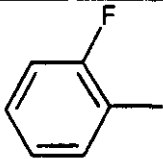
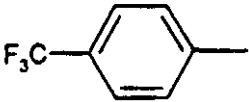
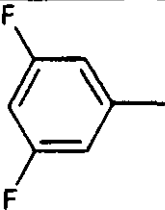

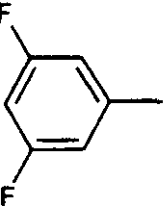
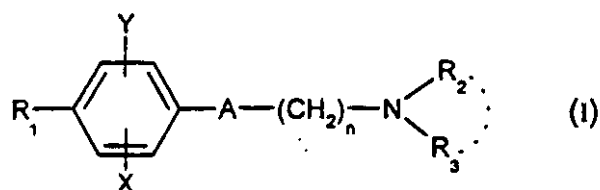
EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	X	F ; °C (sel)
73		H	H	180 HCl
74		H	H	187 HCl-0,3 H <sub>2</sub> O
75		3-Cl	H	177 HCl
76		3-Cl	H	178 HCl-0,6 H <sub>2</sub> O
77		3-Cl	H	218 HCl-0,2 H <sub>2</sub> O
78		3-Cl	H	201 HCl
79		3-Cl	H	< 50 CF <sub>3</sub> COOH, 0,7H <sub>2</sub> O
80		3-CH <sub>3</sub>	H	165 HCl

TABLEAU 11 (suite 2)

EXEMPLE	R <sub>1</sub>	X	Y	F ; °C (sel)
81		3-Cl	H	176 HCl 0,9 H <sub>2</sub> O
82		3-Cl	H	195 HCl
83		3-Cl	H	177 HCl
84		3-Cl	5-Cl	210 CF <sub>3</sub> COOH 0,4 H <sub>2</sub> O
85		H	H	196 HCl 0,1 H <sub>2</sub> O

## REVENDICATIONS

## 1. Composés de formule :



## 5 dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

$-\text{C}\equiv\text{C}-$  ;  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

- n est égal à 1 ou 2 ;

10 - X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou méthoxy ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor ;

15 -  $\text{R}_1$  représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  alcoxy ou trifluorométhyle ; un groupe cycloheptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou  $\text{R}_1$  représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y est différent de l'hydrogène ; ou bien  $\text{R}_1$  représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

20 -  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 5 à 8 chaînons ; un groupe morpholinyle éventuellement substitué en position 3 et 5 par un méthyle ; ou un groupe 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridinyle éventuellement substitué sur le phényle par un halogène ou un groupe trifluorométhyle,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  alkyle ou  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  alcoxy ;

25 et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

## 2. Composés selon la revendication 1 dans lesquels :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

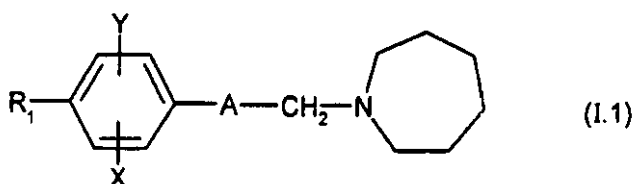
30  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  ;  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

- n est égal à 1 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupe méthyle ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;
  - R<sub>1</sub> représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ou trifluorométhyle ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R<sub>1</sub> représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y sont différents de l'hydrogène ;
  - 5 ou bien R<sub>1</sub> représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;
  - R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique
  - 10 comprenant 6 à 8 chaînons ;
- et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs solvats et hydrates.

3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 de formule :



dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :  
 $\text{—C}\equiv\text{C—}$  ;  $\text{—CH=CH—}$  ;  $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$
  - X représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;
  - 20 - Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ;
  - R<sub>1</sub> représente un cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle mono ou disubstitué par un atome de fluor, de chlore ou un groupe méthoxy ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; R<sub>1</sub> représente un groupe cyclohexyle ou phényle étant entendu que dans ce
  - 25 cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;
- et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lesquels A

30 représente le groupe  $\text{—CH=CH—}$  en particulier de configuration (Z).

5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels X représente un atome de chlore et Y représente un atome d'hydrogène.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R<sub>1</sub> représente un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou un groupe méthoxy et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

7. Composés :

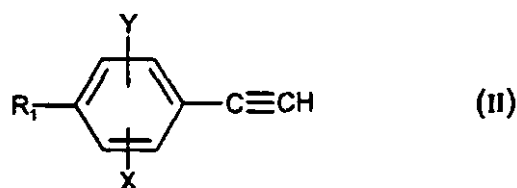
- 10 - 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-fluorobiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;  
 - 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-5'-difluorobiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ;  
 - 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-méthoxybiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane ; selon la revendication 1, ainsi que leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

15

8. Composé 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-méthoxybiphényl-4-yl)propèn-2-yl]azépane selon la revendication 1, ainsi que ses sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

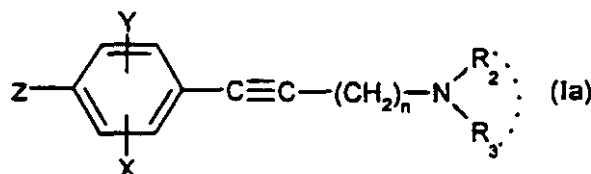
20 9. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A représente le groupe  $-C\equiv C-$  caractérisé en ce que :

a) soit, si  $n = 1$ , on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :



25 dans laquelle R<sub>1</sub>, X et Y sont tels que définis pour (I), le formaldéhyde et l'amine (1)  $HNR_2R_3$ , R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> étant tels que définis pour (I) ;


b) soit on effectue un couplage de Suzuki entre le composé de formule :



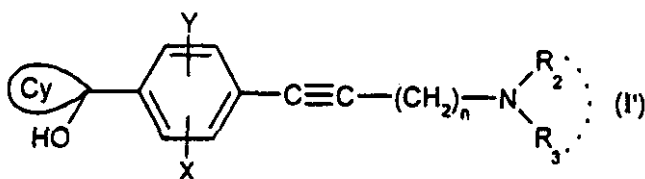
30 dans laquelle X, Y, n, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis pour (I) et Z représente un brome, un iode ou le groupe trifluorométhanesulfonate (OTf) et un dérivé boronique (2) de



formule  $R_1-B(OR)_2$  dans lequel  $R_1$  est tel que défini pour (I) et R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle en présence d'une base et d'un catalyseur métallique ;

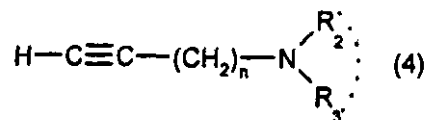
- c) soit lorsque  $R_1$  représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe cycloheptyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle, on effectue un couplage entre le composé (Ia) dans lequel Z représente un atome d'iode ou de brome avec la cétone (3) correspondant à  $R_1$  représentée par  en présence d'une

base pour obtenir intermédiairement le composé de formule :

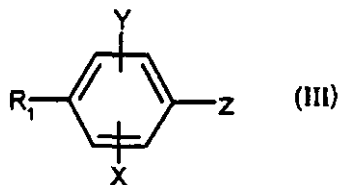


- 10 dans laquelle X, Y, n,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour (I) ; ledit composé (I') étant ensuite réduit dans des conditions sélectives ;

d) soit on effectue une réaction de couplage entre l'amine de formule :



dans laquelle n,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour (I) et le composé de formule :



15

dans laquelle  $R_1$ , X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, iode ou un groupe trifluorométhylsulfonate (triflate ou OTf).

10. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A
- 20 représente le groupe  $-CH=CH-$ , caractérisé en ce qu'on effectue une hydrogénation par l'hydrogène naissant où en présence de cyclohexène du composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique  $-C\equiv C-$  pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme d'un mélange des isomères Z et E ou on effectue cette hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé éthylénique
- 25 (I) sous forme Z, ou encore on fait réagir sur le composé (I) dans lequel A représente

le groupe acétylénique  $\text{-C}\equiv\text{C-}$  un hydruure métallique pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme E.

11. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A  
5 représente le groupe  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ , caractérisé en ce qu'on effectue une hydrogénation du composé (I) dans lequel A représente un groupe  $\text{-CH=CH-}$  ou  $\text{-C}\equiv\text{C-}$ .

12. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10

13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les troubles psychiotiques.

14. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la  
15 préparation d'un médicament destiné à traiter les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

HKP0220637

发明名称：抗精神病的环状 N-芳烷基胺

摘要： 式(I)抗精神病化合物，和这些化合物与药学上可接受的酸的加合盐，以及它们的溶剂化物和水合物，式中：A 代表选自下述的基团： $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；n 等于 1 或 2；X 代表氢原子、氯或氟原子或甲基或甲氧基；Y 代表氢原子、氯或氟原子； $\text{R}_1$  代表环己基；苯基；环庚基、叔丁基、二环丙基甲基、双环[3.2.1]辛基、4-四氢吡喃基、4-氢硫代吡喃基或金刚烷基； $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  与它们连接的氮原子一起形成环状胺。

