

**Industria y Comercio**  
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD  
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. 10-73795

54. TÍTULO \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE \_\_\_\_\_

DOMICILIO \_\_\_\_\_

74. APODERADO \_\_\_\_\_

22. BOGOTÁ, D.C., \_\_\_\_\_



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

**PCT**

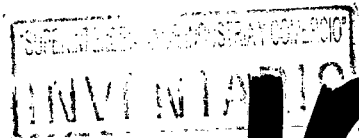


CSA125584

**SOLICITUD**

Organización y  
Digitalización CSA Ltda

**PATENTE DE INVENCION**



**10-73795**

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

DERIVADOS DE AZETIDINAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION

EN TERAPEUTICA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

SANOFI-AVENTIS

**DOMICILIO**

PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO**

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073795- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 16:58:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.

☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

sociedad constituida y existente bajo las

leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,

75013 Paris,

Francia

Domicilio: Paris,

Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE

O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. Jean-François SABUCO

c/o Sanofi-Aventis,

Département Brevets,

174, avenue de France,

75013 Paris,

Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/001748

Publicación Internacional No. WO 2009/106708 A3

Fecha: 16 de diciembre de 2008

Fecha: 3 de septiembre de 2009

6

Título (54)

DERIVADOS DE AZETIDINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN

TERAPÉUTICA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 205/004

8

Prioridad

Si ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

FR

(32) Fecha

18 de diciembre de 2007

6 de mayo de 2008

(31) Número de Solicitud

0708830

0802492

9

Comprobante de pago No.: 10-48,338

Comprobante de pago No.: 10-29,932

Fecha: 15 de junio de 2010

Fecha: 20 de abril de 2010

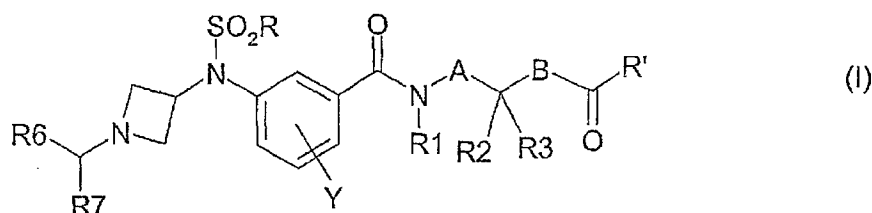
10

## Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$312.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA:

*Luз Clemencia De Páez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/106708 A3

Descripción:

Páginas 53 en el idioma original

Páginas 56 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA  
FASE INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**SANOFI-AVENTIS**

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

**F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent**

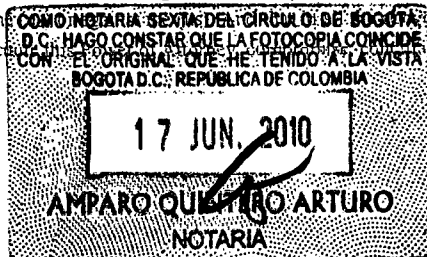
**application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and**

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us) or against others, matters they may substitute.



promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this \_\_\_\_\_  
en/in \_\_\_\_\_  
por/by \_\_\_\_\_  
Firma \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_  
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification  
matérielle de la signature  
de M. Markus Jacobi  
apposée ci-dessous.

APOSTILLE  
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française  
Le présent acte public  
2. - a été signé par Dr. Koenig  
3. - agissant en qualité de NOTAIRE  
4. - est revêtu du sceau de La Cour

ATTESTE  
5. - à Paris le 21 JUIN 2005  
6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel  
7. - Sous N° 81902/2005  
8. - Sceau Le signature

COUR D'APPEL DE PARIS  
PROCUREUR GÉNÉRAL



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :  
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations  
Brevets Europe  
De la société sanofi-aventis,  
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français  
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France  
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents  
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire  
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :  
Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à

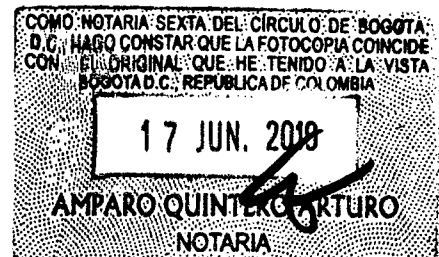
6. le

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

10. Signature :



APOSTILLE  
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
- Le présent acte public
2. - a été signé par *M<sup>e</sup> Korne*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *A. du E. T. U. D. H.*

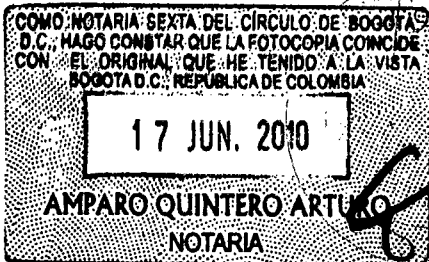
ATTESTE

5. - à Paris
7. - Par le Procureur G<sup>al</sup> près la Cour d'Appel

le 21 JUIN 2005

8. - Sous N° *81903*

Le *[Signature]* signature



7

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de Maria Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

#### LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)  
Dr. Markus Jacobi  
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)  
.L. ASSOCIES  
Notarios  
20, rue de la Paix  
75002 PARIS

Sello del Notario

#### CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

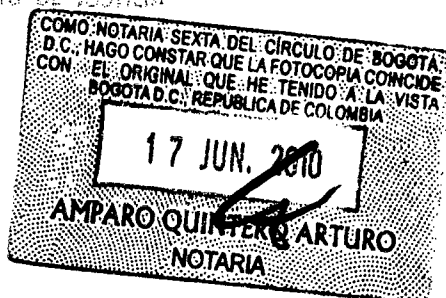
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario  
(Firma – sello )

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 671 MIS  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 4110 DEL  
5 DE SEPT. DE 2000  
del Ministerio de Justicia



(Ilegible)  
Alain Koenig  
NOTARIO  
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA  
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa  
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

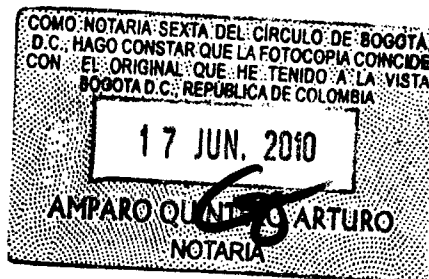
Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:  
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.
- 10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint  
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 671 del  
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIRMAS) PUESTA(S) POR

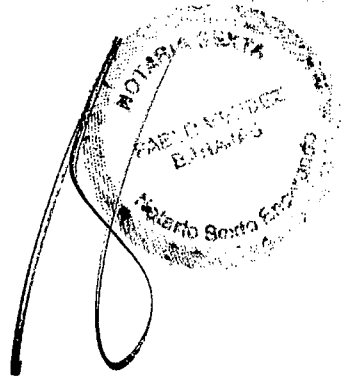
*Maria Eugenia Samin*

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES/LONG. AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA

12 JUL 2005



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

*ues*  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

449243  
*Samir Samin*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

17 JUN. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

# CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com  
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

9

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

Poderdante : **SANOFI-AVENTIS**

Poder conferido el : 20/06/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

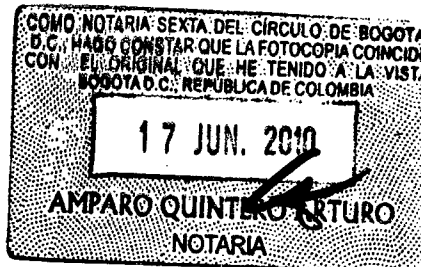
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

22 OCT 2009

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

Emilio Tenorio  
Williamson y los Clemente  
García de Pérez

Quien(es) exhibió(eron) la(a) C.C.

CC 438019 TP 31929

CC 35456344 TP 23555

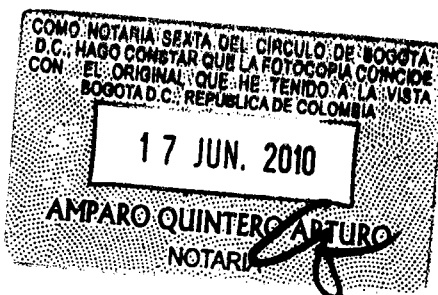
Y declaró(aron) que la(s) firma(e) que se reca(ó)

en el presente documento es(son) la(s) suya(e) y

que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Tenorio  
Los Clemente García de Pérez



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle  
Bureau international

(43) Date de la publication internationale  
3 septembre 2009 (03.09.2009)

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2009/106708 A3**



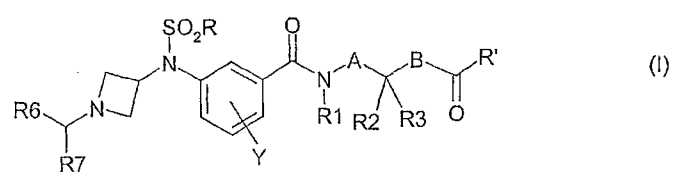
- (51) Classification internationale des brevets :  
C07D 205/04 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)  
A61K 31/397 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2008/001748
- (22) Date de dépôt international :  
16 décembre 2008 (16.12.2008)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
0708830 18 décembre 2007 (18.12.2007) FR  
0802492 6 mai 2008 (06.05.2008) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeur; et
- (75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : SABUCO,  
Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département  
Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel; Sanofi-  
Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,

- AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,  
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,  
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,  
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).
- Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale :  
30 décembre 2009

(54) Title : AZETIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN THERAPY

(54) Titre : DERIVES D'AZETIDINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract : The present invention provides the compounds conforming to the formula (I) in which: R represents a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl or halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; R' represents a group NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> or OR<sub>8</sub>; A and B, when present, represent independently of one another, one or two carbon atoms, these carbon atoms being substituted by one or more hydrogens or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl groups; the (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group or groups being optionally substituted; A+B represent two carbons at most; R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom or a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> represent, independently of one another, a hydrogen atom or a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; the (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group being optionally substituted; R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> represent, independently of one another, a hydrogen atom or a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, or form, with the nitrogen atom which carries them, a heterocycle of the azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepan, piperazine, homopiperazine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxide or thiomorpholine S-dioxide type, this heterocycle being optionally substituted by a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> each represent a phenyl group, which is optionally substituted; Y represents a hydrogen atom, a halogen or a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub> or cyano group; R<sub>8</sub> is a hydrogen atom, a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, an allyl group or a phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, the phenyl group being optionally substituted by 1 or 2 O-methyl groups; p represents an integer selected from 0, 1 and 2; in the form of the base or an addition salt with an acid or with a base. Preparation process and application in therapy.

(57) Abrégé :  
[Suite sur la page suivante]

WO 2009/106708 A3

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule (I) dans laquelle : R représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; R' représente un groupe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub>; A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un ou deux atomes de carbone, ces atomes de carbones étant substitués par un ou plusieurs hydrogènes, groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; le ou les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitués; A+B représentent au maximum deux carbones; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, ou forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle du type azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azepane, pipérazine, homopipérazine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxyde, thiomorpholine S-dioxyde, cet hétérocycle étant éventuellement substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué; Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (d-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub> ou cyano; R<sub>8</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe allyle, un groupe phényle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes O-méthyle; p représente un nombre entier choisi parmi 0, 1 ou 2; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2009/106708 A2

(43) Date de la publication internationale  
3 septembre 2009 (03.09.2009)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

|                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
| C07D 205/04 (2006.01)  | C07D 413/12 (2006.01) |
| A61K 31/397 (2006.01)  | C07D 295/10 (2006.01) |
| A61K 31/5377 (2006.01) | A61P 35/00 (2006.01)  |
| A61P 25/00 (2006.01)   | A61P 27/06 (2006.01)  |
| A61P 29/00 (2006.01)   | A61P 19/02 (2006.01)  |
| A61P 1/00 (2006.01)    | A61P 13/00 (2006.01)  |
| A61P 37/00 (2006.01)   | A61P 9/00 (2006.01)   |
| A61P 11/00 (2006.01)   | A61P 3/00 (2006.01)   |
| A61P 31/00 (2006.01)   | A61P 19/00 (2006.01)  |

(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001748

(22) Date de dépôt international :

16 décembre 2008 (16.12.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

|         |                               |    |
|---------|-------------------------------|----|
| 0708830 | 18 décembre 2007 (18.12.2007) | FR |
| 0802492 | 6 mai 2008 (06.05.2008)       | FR |

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : SABUCO,  
Jean-François [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département  
Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

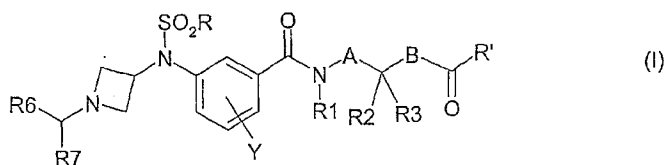
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)

(54) Title : AZETIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN THERAPY

(54) Titre : DERIVES D'AZETIDINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract : The present invention provides the compounds conforming to the formula (I) in which: R represents a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl or halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; R' represents a group NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> or OR<sub>8</sub>; A and B, when present, represent independently of one another, one or two carbon atoms, these carbon atoms being substituted by one or more hydrogens or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl groups; the (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group or groups being optionally substituted; A+B represent two carbons at most; R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom or a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> represent, independently of one another, a hydrogen atom or a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; the (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group being optionally substituted; R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> represent, independently of one another, a hydrogen atom or a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, or form, with the nitrogen atom which carries them, a heterocycle of the azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepan, piperazine, homopiperazine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxide or thiomorpholine S-dioxide type, this heterocycle being optionally substituted by a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> each represent a phenyl group, which is optionally substituted; Y represents a hydrogen atom, a halogen or a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub> or cyano group; R<sub>8</sub> is a hydrogen atom, a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, an allyl group or a phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, the phenyl group being optionally substituted by 1 or 2 O-methyl groups; p represents an integer selected from 0, 1 and 2; in the form of the base or an addition salt with an acid or with a base. Preparation process and application in therapy.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/106708 A2

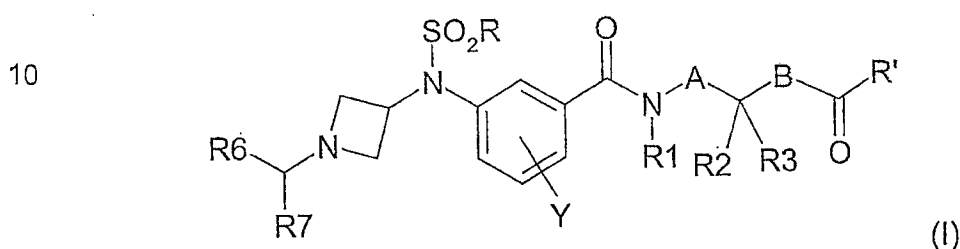
13

La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule (I) dans laquelle : R représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; R' représente un groupe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub>; A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un ou deux atomes de carbone, ces atomes de carbones étant substitués par un ou plusieurs hydrogènes, groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; le ou les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitués; A+B représentent au maximum deux carbones; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, ou forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle du type azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azepane, pipérazine, homopipérazine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxyde, thiomorpholine S- dioxyde, cet hétérocycle étant éventuellement substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué; Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (d-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub> ou cyano; R<sub>8</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe allyle, un groupe phényle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes O-méthyle; p représente un nombre entier choisi parmi 0, 1 ou 2; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

# DÉRIVÉS D'AZÉTIDINES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés d'azétidines, à leur préparation et à leur application en thérapeutique dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB1.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I)



dans laquelle :

R représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle;

20 R' représente un groupe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un ou deux atomes de carbone, ces atomes de carbones étant substitués par un ou plusieurs hydrogènes, groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le ou les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;

25 A+B représentent au maximum deux carbones ;

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;

30 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle du type azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azepane, pipérazine, homopipérazine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxyde, thiomorpholine S-dioxyde, cet hétérocycle étant éventuellement substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

35 R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou cyano;

Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub> ou cyano ;

40 R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un

groupe allyle, un groupe phényle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes O-méthyle,

p représente un nombre entier choisi parmi 0, 1 ou 2 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

- 5 Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbones asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

- Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un premier groupe de composés
- 10 est constitué des composés pour lesquels :
- R' est un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;
- R représente un méthyle ;
- A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un -CH<sub>2</sub>- ;
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ;
- 15 R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;
- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un méthyle ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une morpholine ;
- R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 20 atomes ou groupes choisis parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou cyano en position para ;
- R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- Y représente un hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un cyano ; un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- 25 sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ou de mélanges de ces formes ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un second groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :

- R' est un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;
- 30 R représente un méthyle ;
- A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un -CH<sub>2</sub>- ;
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ;
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;
- 35 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un méthyle ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une morpholine ;

R6 et R7 représentent chacun un groupe phényle substitué par un atome de chlore, fluor, brome, un groupe Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> en position para ;

R8 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

Y représente un hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un cyano ; un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;  
sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ou de mélanges de ces formes ;  
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un troisième groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :

10 R' est un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R représente un méthyle ;

A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un -CH<sub>2</sub>- ;

R1 représente un atome d'hydrogène ;

R2 et R3 représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;

R4 et R5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un méthyle ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une morpholine,

R6 et R7 représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-

20 C<sub>6</sub>)alkoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy ou cyano en position para ;

R8 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

Y représente un atome d'hydrogène, de chlore, fluor, brome, un groupe Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ou de mélanges de ces formes ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

25 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un quatrième groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :

R' est un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R représente un méthyle ;

A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un -CH<sub>2</sub>- ;

30 R1 représente un atome d'hydrogène ;

R2 et R3 représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;

R4 et R5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un méthyle ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une morpholine ;

35 R6 et R7 représentent chacun un groupe phényle substitué par un atome de chlore, fluor, brome, un groupe Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> en position para ;

R8 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

Y représente un atome d'hydrogène, de chlore, fluor, brome, un groupe Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ou de mélanges de ces formes ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

5 Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- un halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle: un groupe aliphatique saturé cyclique, ramifié ou linéaire pouvant éventuellement être substitué par un groupement alkyle cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, hexyle, 10 cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclopropylméthyle, etc ;
- un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle : un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle tel que précédemment défini dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène. A titre d'exemples, on peut citer les groupes CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub> ;
- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy : un groupe -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle où le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est tel que 15 précédemment défini.
- un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy : un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-O- où le groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est tel que précédemment défini.
- un groupe allyle est un CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou d'acides ou de sels. De tels sels 20 d'addition font partie de l'invention.

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de 25 solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants ; la nomenclature utilisée correspond à la nomenclature IUPAC.

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-carbamoylméthyl-5-fluoro-benzamide

- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-5-fluoro-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((R)-1-carbamoyl-éthyl)-5-fluoro-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((R)-1-carbamoyl-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-carbamoyl-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-méthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-3-méthyl-butyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-méthyl-propyl)-5-fluoro-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-éthyl)-5-fluoro-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-fluoro-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(méthylcarbamoyl-méthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(carbamoyl-

méthyl)-benzamide

Ester tert-butylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique

Ester tert-butylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino-acétique

Ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-butyrique

Ester tert-butylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-5-méthoxy-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-diméthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide

Ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-butyrique

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique et son sel de sodium

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-N-((S)-1-méthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-hydroxy-propyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-(3-carbamoyl-propyl)-5-fluoro-benzamide

Acide [3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-acétique

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-2-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-2-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-6-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-6-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-6-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-6-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-4-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-carbamoylmethyl-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-

carbamoyl-ethyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-carbamoylmethyl-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-cyano-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-cyano-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-méthyl-propyl)-5-cyano-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-cyano-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-cyano-benzamide

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-6-fluoro-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique.

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthyl-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique.

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-chloro-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique.

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-bromo-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-cyano-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique

3-({1-[Bis-(4-bromo-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-

23.

carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-cyano-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

Ester méthylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique

3-({1-[Bis-(4-methyl-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-bromo-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

Acide (S)-2-[3-({1-[Bis-(4-bromo-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique

Ester éthylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique

3-({1-[Bis-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-fluoro-benzamide

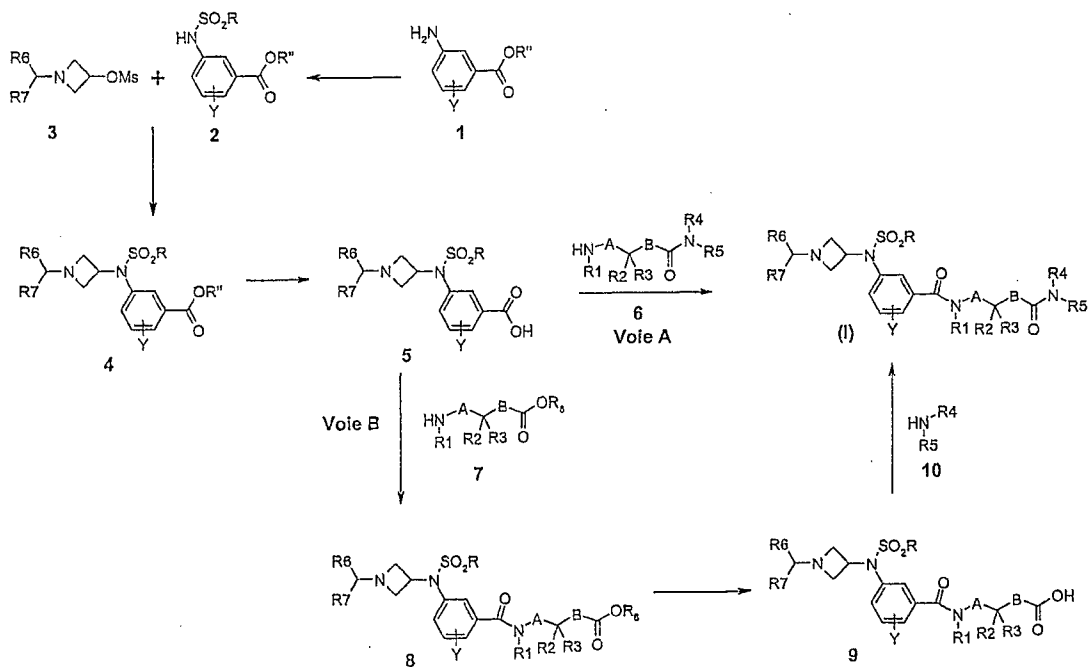
leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a également comme objet l'utilisation des composés de l'invention de formule (I) pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des  
5 maladies dans lesquelles le récepteur CB1 est impliqué.

La présente invention a également comme objet l'utilisation des composés de l'invention de formule (I) pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des désordres psychiatriques, de la dépendance et du sevrage à une substance, du sevrage tabagique,

des troubles cognitifs et de l'attention et des maladies neurodégénératives aiguës et chroniques ;  
 du métabolisme, des troubles de l'appétence, des troubles de l'appétit, de l'obésité, du diabète (de  
 type I et/ou II), du syndrome métabolique, de la dyslipidémie, de l'apnée du sommeil ; de la  
 douleur, de la douleur neuropathique, des douleurs neuropathiques induites par les anticancéreux ;  
 5 des troubles gastro-intestinaux, des vomissements, de l'ulcère, des troubles diarrhéiques, des  
 troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-  
 vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, des maladies du foie, de la  
 cirrhose chronique du foie, des fibroses, de la stéatohépatite non alcoolique (NASH), de la  
 stéatohépatite et de la stéatose hépatique, quelle que soit l'étiologie de ces affections (alcool,  
 10 médicament, produit chimique, maladie auto-immune, obésité, diabète, maladie métabolique  
 congénitale) ; des maladies du système immunitaire, de l'arthrite rhumatoïde, de la  
 démyélinisation, de la sclérose en plaques, des maladies inflammatoires ; de la maladie  
 d'Alzheimer, de Parkinson, de la schizophrénie, des troubles cognitifs associés à la schizophrénie,  
 au diabète, à l'obésité, au syndrome métabolique ; l'asthme, des maladies pulmonaires chronique  
 15 obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité ; des maladies  
 infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux, du  
 syndrome de Guillain-Barré, de l'ostéoporose et l'apnée du sommeil et pour la chimiothérapie  
 anticancéreuse ; les troubles liés aux traitements antipsychotiques (prise de poids, trouble du  
 métabolisme).

20 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon  
 le procédé décrit dans le schéma 1 :



## Schéma 1

La mésylation du composé 1 en dérivé 2 peut se faire selon les méthodes connues de l'homme de l'art ou bien décrite dans T.W. GREENE, Protective Group in Organic Synthesis, third edition. Cette réaction peut se faire dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane en présence d'une base telle que la pyridine et d'un dérivé mésylate tel que le chlorure de mésyle à une température comprise entre -10°C et 40°C.

Les dérivés 1 sont commerciaux ou synthétisés, selon les méthodes connues de l'homme du métier, à partir des précurseurs adéquats commerciaux, R'' représente un groupement R8 à l'exception de l'atome d'hydrogène.

10 Le dérivé 4 est accessible par réaction du mésylate 2 avec l'azétidine 3. Cette étape s'effectue de préférence sous atmosphère inerte, au sein d'un solvant inerte tel que la 4-méthyl-2-pentanone en présence d'une base minérale comme le carbonate de potassium au reflux du mélange réactionnel.

La synthèse de l'azétidine 3 est décrite dans la demande de brevet WO01064634.

15 L'hydrolyse de l'ester 4 en acide 5 s'effectue d'après les méthodes connues de l'homme de l'art et, plus précisément, dans un mélange de solvants polaires tels que le tétrahydrofuranne et l'eau en présence d'une base telle que l'hydroxyde de lithium hydratée à une température voisine de 20°C.

La formation des composés de formule (I) peut se faire, selon la voie A, par réaction entre 20 l'acide 5 et un dérivé aminé 6. Cette réaction peut être effectuée au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence ou non d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), d'un agent de couplage tel que le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, en présence ou absence d'un additif évitant toute racémisation tel que le 1-hydroxybenzotriazole et en présence ou non d'un 25 agent favorisant la synthèse peptidique via la formation d'un anhydride mixte tel que l'isobutylchloroformate, à une température comprise entre -20 °C et la température d'ébullition du solvant. Cette réaction peut également être effectuée dans un solvant inerte, en présence d'un agent de couplage et éventuellement d'un additif évitant la racémisation, le produit isolé étant éventuellement transformé en sel d'addition à un acide.

30 Les dérivés 6 sont commerciaux ou synthétisés, selon les méthodes connues de l'homme du métier, à partir des précurseurs adéquats commerciaux.

La formation des composés de formule 8 peut se faire, selon la voie B, par réaction entre l'acide 5 et un dérivé aminé 7. Cette réaction peut être effectuée selon les conditions précédemment décrites permettant d'accéder aux composés de formule (I) à partir de l'acide 5 et du dérivé aminé 6.

- 5 Les dérivés 7 sont commerciaux ou synthétisés, selon les méthodes connues de l'homme du métier, à partir des précurseurs adéquats commerciaux.

L'hydrolyse de l'ester 8 en acide 9 s'effectue d'après les méthodes connues de l'homme de l'art.

- 10 La formation des composés de formule (I) peut se faire par réaction entre l'acide 9 et une amine 10. Cette réaction peut être effectuée selon les conditions précédemment décrites permettant d'accéder aux composés de formule (I) à partir de l'acide 5 et du dérivé aminé 6.

Les dérivés 10 sont commerciaux ou synthétisés, selon les méthodes connues de l'homme du métier, à partir des précurseurs adéquats commerciaux.

- 15 Les composés de formule (I) peuvent être transformés en d'autres composés de formule (I) par changement de groupement CHR6R7 par débenzydrylation par des méthodes connues de l'homme du métier suivi par une alkylation avec un groupe CHXR6R7 en présence d'une base, X étant un groupement partant (par exemple un halogène).

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

- 20 Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques, par exemple, par chromatographie sur colonne chirale selon PIRKLE W.H. et coll., Asymmetric Synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou, par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

- 25 La présente invention concerne également le procédé de préparation des intermédiaires.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules 4 et 5. Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

- 30 Les intermédiaires utiles pour la synthèse des composés de formule (I) sont illustrés de manière non limitative ci-dessous

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-bromo-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-bromo-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-trifluorométhyl-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-trifluorométhyl-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-méthoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-méthoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-méthyl-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-méthyl-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-cyano-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-cyano-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-trifluorométhoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-trifluorométhoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-2-fluoro-benzoïque

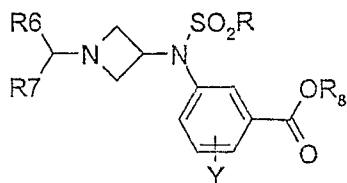
Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-2-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-4-fluoro-benzoïque

- Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-4-fluoro-benzoïque
- Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-6-fluoro-benzoïque
- Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-6-fluoro-benzoïque
- Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthoxy-benzoïque
- Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthoxy-benzoïque
- Ester Allylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthyl-benzoïque
- Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthyl-benzoïque
- Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-chloro-benzoïque
- Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-chloro-benzoïque
- Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-bromo-benzoïque
- Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-bromo-benzoïque
- Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-trifluorométhyl-benzoïque
- Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-trifluorométhyl-benzoïque
- Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-cyano-benzoïque
- Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-cyano-benzoïque

Les composés de formules 4 et 5 ont été préparés à l'état de poudre ou d'huile, à l'état de base. Le tableau 1A rassemble quelques données physicochimiques de ces intermédiaires.

Tableau 1A



| R6                     | R7                     | Y   | R" | RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|------------------------|-----|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-Cl-Ph                | 4-Cl-Ph                | 5-F | Me | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) 2.75 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.38 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.44 (s, 1H) 4.80 (m, 1 H) 7.32 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.38 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.59 (dt, J=9.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.69 (ddd, J=8.5, 2.1, 1.6 Hz, 1 H) 7.74 (s large, 1 H)                                    |
| 4-F-Ph                 | 4-F-Ph                 | 5-F | Me | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) 2.71 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.33 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.41 (s, 1H) 4.76 (m, 1 H) 7.07 (t, J=8.9 Hz, 4 H) 7.37 (dd, J=8.9, 5.6 Hz, 4 H) 7.56 (dt, J=9.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.67 (ddd, J=7.8, 2.0, 1.4 Hz, 1 H) 7.70 (s large, 1 H)                              |
| 4-F-Ph                 | 4-F-Ph                 | 5-F | H  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) : 3.02 (m, 3 H) 3.39 - 3.57 (m partiellement masqué, 2 H) 3.72 - 4.36 (m, 2 H) 5.00 - 5.40 (m, 1 H) 5.80 - 6.10 (m, 1 H) 6.90 - 7.80 (m, 11 H) 12.00 - 12.67 (m, 1 H) 13.56 (m, 1 H)                                                                        |
| 4-Br-Ph                | 4-Br-Ph                | 5-F | Et | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.73 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.35 (m, 2 H) 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.40 (s, 1 H) 4.76 (m, 1 H) 7.30 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.45 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.56 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.66 (ddd, J=8.8, 2.3, 1.1 Hz, 1 H) 7.70 (s large, 1 H) |
| 4-Br-Ph                | 4-Br-Ph                | 5-F | H  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) 2.73 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.34 (m partiellement masqué, 2 H) 4.40 (s, 1 H) 4.75 (m, 1 H) 7.30 (d, J=8.5 Hz, 4 H) 7.44 (d, J=8.5 Hz, 4 H) 7.47 (m partiellement masqué, 1H) 7.62 (d large J=9.0 Hz, 1 H) 7.68 (s large, 1 H) 12.95 (m étalé, 1 H)          |
| 4-CF <sub>3</sub> -Ph  | 4-CF <sub>3</sub> -Ph  | 5-F | Et | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.81 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.41 (m, 2 H) 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.69 (s, 1 H) 4.81 (m, 1 H) 7.57 (dt, J=9.5, 2.2 Hz, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 9 H) 7.71 (s large, 1 H)                                                                |
| 4-CF <sub>3</sub> -Ph  | 4-CF <sub>3</sub> -Ph  | 5-F | H  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) 2.81 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.40 (m, 2 H) 4.68 (s, 1 H) 4.81 (m, 1H) 7.51 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 9 H) 7.71 (s large, 1 H) 13.39 (m étalé, 1 H)                                                                                            |
| 4-OCH <sub>3</sub> -Ph | 4-OCH <sub>3</sub> -Ph | 5-F | Et | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.67 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.31 (m partiellement masqué, 2 H) 3.67 (s, 6 H) 4.22 (s, 1 H) 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.73 (m, 1 H) 6.79 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.23 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.56 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.66 (ddd, J=8.6,    |

|                        |                        |     |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|------------------------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                        |     |    | 2.3, 1.6 Hz, 1 H) 7.70 (s large, 1 H)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 4-OCH <sub>3</sub> -Ph | 4-OCH <sub>3</sub> -Ph | 5-F | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.66 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.18 - 3.34 (m partiellement masqué, 2 H) 3.67 (s, 6 H) 4.20 (s, 1 H) 4.71 (m, 1 H) 6.79 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.22 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.43 (d large, J=9.5 Hz, 1 H) 7.60 (d large, J=9.0 Hz, 1 H) 7.66 (s large, 1 H) 13.52 (m étalé, 1 H)                                           |
| 4-CH <sub>3</sub> -Ph  | 4-CH <sub>3</sub> -Ph  | 5-F | Me | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.20 (s, 6 H) 2.67 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.32 (m, 2 H) 3.87 (s, 3H) 4.24 (s, 1 H) 4.74 (m, 1 H) 7.03 (d, J=8.1 Hz, 4 H) 7.20 (d, J=8.1 Hz, 4 H) 7.55 (dt, J=9.6, 2.2 Hz, 1 H) 7.67 (ddd, J=8.0, 2.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.70 (s large, 1 H)                                                                         |
| 4-CH <sub>3</sub> -Ph  | 4-CH <sub>3</sub> -Ph  | 5-F | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.20 (s, 6 H) 2.68 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.32 (m, 2 H) 4.24 (s, 1H) 4.73 (m, 1 H) 7.03 (d, J=8.1 Hz, 4 H) 7.20 (d, J=8.1 Hz, 4 H) 7.50 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.62 (ddd, J=8.8, 2.3, 1.5 Hz, 1 H) 7.68 (s large, 1 H) 13.52 (m étalé, 1 H)                                                                  |
| 4-CN-Ph                | 4-CN-Ph                | 5-F | Et | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.38 (m, 2 H) 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.68 (s, 1 H) 4.80 (m, 1 H) 7.56 (m partiellement masqué, 1 H) 7.58 (d, J=8.5 Hz, 4H) 7.66 (d large, J=8.8 Hz, 1 H) 7.70 (s large, 1 H) 7.74 (d, J=8.5 Hz, 4 H)                                                      |
| 4-CN-Ph                | 4-CN-Ph                | 5-F | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) après addition d'une goutte d'acide trifluoroacétique deutéré CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D-d) 3.03 (s, 3 H) 4.07 (m, 2 H) 4.24 (m, 2 H) 5.15 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.53 (dt, J=9.3, 2.3 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.68 (ddd, J=8.7, 2.3, 1.5 Hz, 1 H) 7.78 (s large, 1 H) 7.88 (d, J=8.7 Hz, 4 H) |
| 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 5-F | Me | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.76 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.36 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.53 (s, 1H) 4.78 (m, 1 H) 7.26 (d large, J=8.8 Hz, 4 H) 7.49 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.56 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.67(ddd, J=8.6, 2.5, 1.3 Hz, 1 H) 7.71 (s large, 1 H)                                                                                  |
| 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 5-F | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.76 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.36 (m, 2 H) 4.53 (s, 1 H) 4.77 (m, 1H) 7.26 (d large, J=8.8 Hz, 4H) 7.49 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.51 (m partiellement masqué, 1 H) 7.63 (ddd, J=8.7, 2.6, 1.3 Hz, 1 H) 7.70 (s large, 1 H) 13.53 (m étalé, 1 H)                                                                      |
| 4-Cl-Ph                | 4-Cl-Ph                | 2-F | Me | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ(ppm) = 7.96-7.90 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 8H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.67-2.63(m, 2H)                                                                                                                                 |

31

|         |         |                    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|---------|--------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 2-F                | H     | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) pour ce lot, tous les signaux sont larges avec : 3.06 - 4.27 (m, 4H) 3.13 (s, 3 H) 4.80 - 6.18 (m, 2 H) 7.26 - 7.86 (m, 10 H) 7.94 (m, 1 H) 12.37 - 13.89 (m, 1H)                                                                                                                           |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 4-F                | Et    | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 8.07-8.02 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.51 (t, J= 9.7, 1H), 7.34-7.27 (m, 8H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.37-4.30(m, 3H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 2H), 1.33 (t, J= 7.1, 3H)                                                                                             |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 4-F                | H     | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) avec : 2.62 - 4.36 (m, 4H) 3.12 (s, 3 H) 4.65 - 6.28 (m, 2 H) 7.12 - 7.77 (m, 9 H) 8.06 (m, 2 H) 12.23 - 14.18 (m, 1H)                                                                                                                                                                      |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F                | Me    | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 9H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (t, J= 7.4, 2H).                                                                                                                           |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F                | H     | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm): 2.74 - 4.29 (m, 4H) 3.01 (s, 3 H) 4.75 - 6.30 (m, 2 H) 7.23 - 8.11 (m, 11 H) 11.79 - 14.10 (m, 1 H)                                                                                                                                                                                        |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-OCH <sub>3</sub> | Me    | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2.70 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.33 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.86 (s, 3H) 4.42 (s, 1 H) 4.76 (m, 1 H) 7.16 (t, J=2.3 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.5 Hz, 4 H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 4 H) 7.40 (t, J=2.3 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=2.3 Hz, 1 H)                                                                    |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-OCH <sub>3</sub> | H     | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2.71 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.32 (m partiellement masqué, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.41 (s, 1 H) 4.75 (m, 1 H) 7.09 (s large, 1 H) 7.31 (d, J=8.6 Hz, 4 H) 7.36 (d, J=8.6 Hz, 4 H) 7.39 (dd, J=2.4, 1.5 Hz, 1 H) 7.42 (s large, 1 H) 13.20 (m étalé, 1 H)                                         |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CH <sub>3</sub>  | Allyl | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 8H), 6.09-5.97 (m, 1H), 5.38 (d, J= 17.2, 1H), 5.28 (d, J=10.5, 1H), 4.80 (d, J= 5.4, 2H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H, overlapped with the H2O signal), 2.95 (s, 3H), 2.69 (t, J= 7.5, 2H), 2.37 (s, 3H). |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CH <sub>3</sub>  | H     | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) avec : 2.38 (s, 3 H) 2.85 - 4.15 (m, 4 H) 2.99 (s, 3 H) 4.76 - 6.30 (m, 2 H) 7.20 - 7.83 (m, 11 H) 12.30 - 13.50 (m, 1 H)                                                                                                                                                                   |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl               | Me    | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 8H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.72 (t, J= 7.3, 2H).                                                                                                                       |

|         |         |                   |    |                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|---------|-------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl              | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) pour ce lot, tous les signaux sont larges avec : 2.70 - 4.20 (m, 4H) 3.03 (s, 3 H) 4.70 - 6.13 (m, 2 H) 7.30 - 7.70 (m, 8 H) 7.75 (s, 1 H) 7.98 (s, 2 H) 12.24 - 14.00 (m, 1 H)                   |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | Me | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ(ppm) = 8.00 (s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 8H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.87 (s, 3H),3.34-3.29 (m, 2H overlapped with the H2O signal), 2.99 (s, 3H), 2.72 (t, J= 7.4, 2H). |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.72 - 4.30 (m, 4H) 3.03 (s, 3 H) 4.78 - 6.25 (m, 2 H) 7.29 - 7.71 (m, 8 H) 7.87 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 11.94 -14.11 (m, 1 H)                                                       |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Me | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ(ppm) = 8.13-8.11 (m, 2H),7.99 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 8H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35-3.31 (m,2H overlapped with the H2O signal), 3.01 (s, 3H), 2.75 (t, J= 7.2, 2H).          |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.77 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.30 (m masqué, 2 H) 4.44 (m, 1 H)4.87 (m, 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 8 H) 7.96 (s, 1 H) 8.12 (s large, 2 H) 13.70 (m étalé, 1 H)                                           |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Me | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ(ppm) = 8.28 (s, 1H), 8.13 (s,1H), 8.10 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 8H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 2H overlapped with the H2O signal), 3.01 (s, 3H), 2.72 (t, J=7.4, 2H). |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.70 - 4.35 (m, 4H) 3.05 (s, 3 H) 4.83 - 6.34 (m, 2 H) 7.28 - 7.72 (m, 8 H) 8.11 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 11.45 -13.35 (m, 1 H)                                                       |

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

5        Exemple 1 : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-benzamide (Composé N°1)

A une solution de 500 mg d'acide 3-[{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}(méthanesulfonyl)amino]benzoïque, 150 mg de chlorhydrate de L-alaninamide dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, sont successivement additionnés 67 mg de 1-hydroxybenzotriazole, 0,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 228 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant une nuit à une température voisine de 20°C. Après concentration à sec sous pression réduite du milieu réactionnel, la poudre blanche jaunâtre

10

obtenue est dissoute dans du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau. Après décantation, la phase aqueuse est de nouveau extraite avec du dichlorométhane. Le brut réactionnel obtenu après concentration à sec sous pression réduite des phases organiques est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 30 g de silice Merck (gradient d'élution : 5 dichlorométhane/méthanol 100/0 à 95/5). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient une poudre blanche qui est lavée avec de l'éther éthylique et séchée à l'étuve sous vide. On obtient ainsi 430 mg de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-benzamide sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 229°C

10 Spectre RMN 1H (300 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,34 (d, J=7,1 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J=6,8 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,26 – 3,38 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,42 (m, 1 H) ; 4,73 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,98 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,39 (s large, 1H) ; 7,44 – 7,54 (m, 2H) ; 7,80 (s large, 1H) ; 7,89 (m, 1H) ; 8,50 (d, J=7,4 Hz, 1H)

15 Spectre de masse: ES m/z=575 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), m/z=573 (MH)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57%

Mesurée: C: 56,72%- H: 4,99%- N: 9,50%- S: 5,65%

Pouvoir rotatoire : α<sub>D</sub> = +10,3 +/- 0,6 (c=0,428, MeOH)

20 Exemple 2 : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-carbamoylméthyl-5-fluoro-benzamide (Composé N°2)

2a : Ester éthylique de l'acide 3-fluoro-5-méthanesulfonylamino-benzoïque

A une solution de 4 g d'ester éthylique de l'acide 5-amino-3-fluoro benzoïque dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane agitée sous atmosphère d'argon, sont additionnés 2,65 cm<sup>3</sup> de pyridine. Le milieu réactionnel est refroidi à une température voisine de 0°C à l'aide d'un bain de glace, puis, 25 une solution de 1,78 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthane sulfonyle dans 2 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte. La solution orangée obtenue est laissée revenir à une température voisine de 20°C et est agitée à cette température pendant 20h. Après addition de 40 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, suivie de décantation, la phase organique est 30 successivement lavée avec 35 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis 40 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 5,8 g d'un solide orangé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 400 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 μm ; éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2). Après concentration des

fractions sous pression réduite, on obtient 5,09 g d'ester éthylique de l'acide 3-fluoro-5-méthanesulfonylamino-benzoïque sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de masse: EI  $m/z=261$  ( $M^+$ , pic de base),  $m/z=233$  [ $(M - C_2H_4)^+$ ],  $m/z=216$  [ $(M - OC_2H_5)^+$ ],  $m/z=182$  [ $(M - SO_2CH_3)^+$ ],  $m/z=138$  [ $(m/z=182 - OC_2H_4)^+$ ]

5        2b: Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

A une suspension de 3,7 g de méthanesulfonate de 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yle, 3,5 g d'ester éthylique de l'acide 3-fluoro-5-méthanesulfonylamino-benzoïque dans 130 cm<sup>3</sup> de 4-méthyl-2-pentanone sont additionnés 3,97 g de carbonate de potassium. Le milieu  
10 réactionnel est agité au reflux pendant 7 heures puis laissé revenir à une température voisine de 20°C pendant 16 heures. A la suspension crème obtenue sont ajoutés 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Après 30 minutes d'agitation suivie de décantation, la phase aqueuse est extraite deux fois par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 80 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium,  
15 filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite pour donner 7,2 g d'un résidu orangé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 400 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; gradient d'élution : dichlorométhane/méthanol 98/2 à 95/5). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 4,03 g d'ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-  
20 benzoïque sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,32 (t, J=7,2 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J=7,3 Hz, 2H) ; 2,98 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 4,34 (q, J=7,2 Hz, 2H) ; 4,43 (s, 1H) ; 4,77 (m, 1H) ; 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,56 (dt, J=9,8 ; 2,4 Hz, 1H) ; 7,66 (d large, J=9,1 Hz, 1H) ; 7,70 (s large, 1H)

25        Spectre de masse: ES  $m/z=551$  ( $MH^+$ ),  $m/z=235$  ( $C_{13}H_9Cl_2^+$ , pic de base)

2c: Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

A une solution de 2,5 g d'ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque dans un mélange constitué de 34 cm<sup>3</sup>  
30 de tétrahydrofurane et 9 cm<sup>3</sup> d'eau agitée sous atmosphère d'argon, est additionné en deux fois, 0,222 g d'hydroxyde de lithium. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 24 heures. Puis, 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en hydrogénophosphate de sodium sont additionnés pour amener le pH à 5. La phase aqueuse est extraite quatre fois avec 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées  
35 sur verre fritté puis concentrées à sec sous pression réduite pour donner une meringue qui est

25

reprise deux fois par 150 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Après concentration sous pression réduite, on obtient 2,3 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque sous la forme d'un solide blanc.

5 Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 2,74 (t, J=6,9 Hz, 2H) ; 2,98 (s, 3H) ; 3,33 (m masqué, 2H) ; 4,43 (s, 1H) ; 4,76 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,51 (dt, J=9,4 ; 2,0 Hz, 1H) ; 7,64 (dt, J=8,9 ; 2,0 Hz, 1H) ; 7,70 (t, J=2,0 Hz, 1H) ; 13,25 (m très étalé, 1H)

Spectre de masse: ES m/z=523 (MH<sup>+</sup>), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>, pic de base)

2d : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-carbamoylméthyl-5-fluoro-benzamide (Composé N°2)

A une solution de 0,4 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque et 0,245 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane est additionné 0,115 cm<sup>3</sup> d'isobutylchloroformate. Un précipité apparaît et le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 30 minutes avant d'ajouter en une seule fois 0,101 g de glycine avec 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. La suspension blanche obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté en rinçant avec 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le filtrat est concentré à sec sous vide pour donner 0,55 g d'une meringue jaune qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 70 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 μm ; éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient une meringue qui est reprise à l'éther diéthylique, filtrée puis séchée sous vide à une température voisine de 50°C. Le solide ainsi obtenu est repris avec 20 cm<sup>3</sup> de pentane et laissé dans le pentane pendant une nuit. Après filtration, le produit est séché sous vide. On obtient alors 0,222 g de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-carbamoylméthyl-5-fluoro-benzamide sous la forme d'un solide jaunâtre.

Pf : 154-156°C

30 Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 2,73 (t, J=7,0 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,36 (m, 2H) ; 3,81 (d, J=5,9 Hz, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,04 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,37 - 7,47 (m, 2H) ; 7,60 - 7,73 (m, 2H) ; 8,84 (t, J=5,9 Hz, 1H)

Spectre de masse: ES m/z=579 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 53,89%- H: 4,35%- N: 9,67%- S: 5,53%

35 Mesurée: C: 53,88%- H: 4,71%- N: 9,16%- S: 5,66%

Exemple 3 : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-5-fluoro-benzamide (Composé N°3)

A une solution de 0,35 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque et 0,214 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne est additionné 0,1 cm<sup>3</sup> d'isobutylchloroformate. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure 10 minutes avant d'ajouter en une seule fois 0,113 g de chlorhydrate de L-alaninamide avec 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. La suspension blanche obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 48 heures.

10 Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté en rinçant avec du tétrahydrofuranne. Le filtrat est concentré à sec sous vide pour donner 0,5 g d'une meringue blanche qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 70 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient une meringue qui est reprise à l'éther diéthylique, filtrée puis séchée sous

15 vide à une température voisine de 50°C pour donner 0,307 g d'un solide blanc. Celui-ci est recristallisé à chaud dans un mélange éthanol/eau et séché sous vide à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 0,213 g de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-5-fluoro-benzamide sous forme d'un solide blanc.

20 Pf : 228-230°C

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,33 (d, J=7,3 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J=6,8 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,24 - 3,43 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,34 - 4,48 (m, 2H) ; 4,72 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,99 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,39 - 7,45 (m, 2H) ; 7,67 (s large, 1H) ; 7,74 (d large, J=8,8 Hz, 1H) ; 8,61 (d, J=7,3 Hz, 1H)

25 Spectre de masse: ES m/z=593 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=637 (MH<sup>+</sup> + HCO<sub>2</sub>H), m/z=591 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 54,64%- H: 4,59%- N: 9,44%- S: 5,40%

30 Mesurée: C: 54,09%- H: 4,66%- N: 9,34%- S: 5,43% - H<sub>2</sub>O : 1,71%

Pouvoir rotatoire : α<sub>D</sub> = +11,3 +/- 0,7 (c=0,365, MeOH)

Exemple 4 : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((R)-1-carbamoyl-éthyl)-5-fluoro-benzamide (Composé N°4)

35 A une solution de 0,35 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque et 0,216 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 7 cm<sup>3</sup> de

tétrahydrofuranne est additionné 0,1 cm<sup>3</sup> d'isobutylchloroformate. Un précipité apparaît. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure 25 minutes avant d'ajouter en une seule fois 0,108 g de chlorhydrate de D-alaninamide avec 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. La suspension blanche obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté en rinçant avec du tétrahydrofuranne. Le filtrat est concentré à sec sous vide pour donner 0,5 g d'une meringue blanche qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 70 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient une meringue qui est reprise à l'éther diéthylique, filtrée puis séchée sous vide à une température voisine de 50°C pour donner un solide. Celui-ci est recristallisé à chaud dans un mélange éthanol/eau et séché sous vide à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 0,095 g de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((R)-1-carbamoyl-éthyl)-5-fluoro-benzamide sous forme d'un solide blanc.

15 Pf : 219-221°C

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,33 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J=7,1 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 4,35 – 4,45 (m, 2H) ; 4,73 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,99 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,39 – 7,45 (m, 2H) ; 7,68 (t, J=1,7 Hz, 1H) ; 7,74 (dt, J=9,0 ; 1,7 Hz, 1H) ; 8,62 (d, J=7,8 Hz, 1H)

20 Spectre de masse: ES m/z=593 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 54,64%- H: 4,59%- N: 9,44%- S: 5,40%

Mesurée: C: 54,44%- H: 4,54%- N: 9,48%- S: 5,36% - H<sub>2</sub>O < 0,1%

25 Pouvoir rotatoire : α<sub>D</sub> = - 23,3 +/- 0,7 (c=0,476, DMSO)

Exemple 5 : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((R)-1-carbamoyl-éthyl)-benzamide (Composé N°5)

A une solution de 500 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino-benzoïque, 150 mg de chlorhydrate de D-alaninamide dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, sont successivement additionnés 67 mg de 1-hydroxybenzotriazole, 0,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 228 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant une nuit à une température voisine de 20°C. Après concentration à sec sous pression réduite du milieu réactionnel, la poudre blanche jaunâtre obtenue est dissoute avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau. Après 35 décantation, la phase aqueuse est de nouveau extraite avec du dichlorométhane. Le brut

réactionnel obtenu après concentration à sec sous pression réduite des phases organiques est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 30 g de silice Merck (gradient d'élution : dichlorométhane/méthanol 100/0 à 95/5). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un produit qui est lavé avec de l'éther diéthylique et séché à l'étuve sous vide. On obtient ainsi 220 mg de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((R)-1-carbamoyl-éthyl)-benzamide sous la forme de cristaux blancs.

Pf : 235°C

Spectre RMN 1H (300 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm) : 1,34 (d, J=7,3 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J=6,8 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,32 (m masqué, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,98 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,39 (s large, 1H) ; 7,45 – 7,54 (m, 2H) ; 7,80 (s large, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,50 (d, J=7,6 Hz, 1H)

Spectre de masse : ES m/z= 575 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

Analyse élémentaire :

Calculée : C: 56,35% - H: 4,90% - N: 9,73% - S: 5,57%

Mesurée : C: 56,84% - H: 5,17% - N: 9,56% - S: 5,51%

Pouvoir rotatoire : α<sub>D</sub> = - 6,6 +/- 0,5 (c=0,493, DMSO)

Exemple 6 : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-éthyl)-benzamide (Composé N°6)

A une solution de 0,4 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoïque et 0,253 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane agitée à une température comprise entre -10 et -15°C, est additionné 0,114 cm<sup>3</sup> d'isobutylchloroformate. Un précipité apparaît. Le milieu réactionnel est agité à une température inférieure à 0°C pendant 1 heure 15 minutes avant d'ajouter 0,166 g de chlorhydrate de L-serinamide avec 3 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane tout en maintenant la température du milieu réactionnel entre -10 et -15°C. La suspension blanche obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant une nuit. Le milieu réactionnel est de nouveau refroidi et maintenu à une température comprise entre -10°C et -15°C avant d'ajouter : 22 µl de triéthylamine, 21 µl d'isobutylchloroformate et 22,2 mg de chlorhydrate de L-serinamide dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté et rincé avec du dichlorométhane. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite pour donner 0,726 g d'une meringue blanche qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 70 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; gradient d'élution : acétate d'éthyle/méthanol 99/1 à 98/2). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un résidu blanc qui est repris dans 35 cm<sup>3</sup> d'éther

diéthylique, filtré puis séché sous vide à une température voisine de 40°C. Cette opération est répétée une deuxième fois avec 6 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. On obtient ainsi 0,21 g de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((*S*)-1-carbamoyl-2-hydroxy-éthyl)-benzamide sous forme d'un solide blanc.

5 Pf : 245-247°C

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 2,71 (t, J=6,9 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (m masqué, 2H) ; 3,71 (m, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,75 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 4,93 (t large, J=5,9 Hz, 1H) ; 7,10 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,41 (s large, 1H) ; 7,45 – 7,55 (m, 2H) ; 7,81 (s large, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,30 (d, J=7,8 Hz, 1H)

Spectre de masse: ES m/z=591 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 54,83%- H: 4,77%- N: 9,47%- S: 5,42%

Mesurée: C: 53,60%- H: 5,04%- N: 9,00%- S: 4,90% - H<sub>2</sub>O = 1,45%

15 Pouvoir rotatoire : α<sub>D</sub> = +30,9 +/- 0,8 (c=0,412, DMSO)

Exemple 7 : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-carbamoyl-éthyl)-benzamide (Composé N°7)

A une solution de 0,5 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoïque et 0,317 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 6 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane agitée à une température comprise entre -10 et -20°C, est additionné 0,142 cm<sup>3</sup> d'isobutylchloroformate. Un précipité apparaît. Le milieu réactionnel est agité à une température inférieure à 0°C pendant 2 heures avant d'ajouter 0,184 g de chlorhydrate de β-alaninamide avec 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane tout en maintenant la température du milieu réactionnel entre -10 et -20°C. La suspension blanche obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est de nouveau refroidi et maintenu à une température comprise entre -10°C et -20°C avant d'ajouter : 27,5 µl de triéthylamine, 25,8 µl d'isobutylchloroformate et 24,6 mg de chlorhydrate de β-alaninamide dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après 15 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté et rincé avec du dichlorométhane. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite pour donner 1 g d'une meringue blanche qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 70 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; éluant : acétate d'éthyle/méthanol 98/2). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un résidu blanc qui est repris dans 35 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, filtré puis séché sous vide à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,429 g de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-carbamoyl-éthyl)-

benzamide sous forme d'un solide blanc.

Pf: 190-192°C

5 Spectre RMN <sup>1</sup>H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 2,35 (t, J=7,1 Hz, 2H) ; 2,69 (t, J=6,9 Hz, 2H) ; 2,95 (s, 3H) ; 3,34 (t, J=6,9 Hz, 2H) ; 3,44 (m, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,73 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 6,81 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (s masqué, 1H) ; 7,36 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,41 – 7,52 (m, 2H) ; 7,74 (s large, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 8,58 (t, J=5,6 Hz, 1H)

Spectre de masse: ES m/z=575 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

Analyse élémentaire:

10 Calculée: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57%

Mesurée: C: 56,36%- H: 5,10%- N: 9,46%- S: 5,29% - H<sub>2</sub>O = 0,34%

Exemple 8: 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-éthyl)-benzamide (Composé N°8)

A une solution de 500 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoïque, 215 mg de chlorhydrate de 2-amino-1-morpholin-4-yl-éthanone dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, sont successivement additionnés 67 mg de 1-hydroxybenzotriazole, 0,14 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 270 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant une nuit à une température voisine de 20°C. Après concentration à sec sous pression  
15 réduite du milieu réactionnel, le résidu obtenu est repris avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner un brut réactionnel qui est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 30 g de silice Merck (gradient d'élution: dichlorométhane/méthanol 100/0 à 95/5). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient une mousse blanche qui cristallise après trituration avec  
20 de l'éther diéthylique. Après filtration et séchage à la pompe à palettes, on obtient ainsi 470 mg de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-éthyl)-benzamide sous la forme de cristaux blancs.

Pf: 176°C

30 Spectre RMN <sup>1</sup>H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 2,71 (t, J=6,9 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (t, J=6,9 Hz, 2H) ; 3,48 (m, 4H) ; 3,58 (m, 4H) ; 4,13 (d, J=5,5 Hz, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,47 – 7,55 (m, 2H) ; 7,78 (s large, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,66 (t, J=5,5 Hz, 1H)

Spectre de masse: ES m/z= 631 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

35 Analyse élémentaire:

Calculée: C: 57,05%- H: 5,11%- N: 8,87%- S: 5,08%

Mesurée: C: 57,29%- H: 4,96%- N: 8,29%- S: 4,93%

Exemple 9: 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-méthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide (Composé N°9)

## 5 VOIE A

A. une solution de 0,4 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoïque et 0,256 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 4 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane agitée sous atmosphère inerte à une température comprise entre -10 et -20°C, est additionné 0,113 cm<sup>3</sup> d'isobutylchloroformate. Un précipité apparaît. Le milieu réactionnel est agité à une température inférieure à 0°C pendant 1 heure avant d'ajouter 0,143 g de chlorhydrate de L-alanine méthylamide avec 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane tout en maintenant la température du milieu réactionnel entre -10 et -20°C. La suspension blanche obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est de nouveau refroidi et maintenu à une température comprise entre -10°C et -20°C avant d'ajouter : 22 µl de triéthylamine, 20,6 µl d'isobutylchloroformate et 22 mg de chlorhydrate de L-alanine méthylamide dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après 24 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté et rincé avec du dichlorométhane. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite pour donner 0,684 g d'une meringue blanche qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 70 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; éluant : acétate d'éthyle/méthanol 98/2). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un résidu blanc qui est recristallisé dans un mélange éthanol absolu/eau. Le solide obtenu est filtré sur verre fritté et séché sous vide à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,128 g de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-méthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide sous forme d'un solide blanc.

25 Pf: 171-173°C

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,32 (d, J=7,0 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J=4,9 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J=7,6 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (t, J=7,6 Hz partiellement masqué, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,31 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,44 – 7,52 (m, 2H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,83 – 7,91 (m, 2H) ; 8,59 (d, J=7,8 Hz, 1H)

30 Spectre de masse : ES m/z=589 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 57,05%- H: 5,13%- N: 9,50%- S: 5,44%

Mesurée: C: 55,49%- H: 5,50%- N: 9,14%- S: 5,10% - H<sub>2</sub>O = 2,57%

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = + 25,4 \pm 0,7$  ( $c=0,427$ , DMSO)

#### VOIE B

Voie B – a : Ester tert-butylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique

- 5 A une solution de 0,5 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoïque dans 9 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre agitée sous atmosphère inerte à une température voisine de -50°C, est additionné 0,345 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 minutes avant d'ajouter, à la même température, 0,140 cm<sup>3</sup> d'isobutylchloroformate. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de -50°C, on
- 10 additionne 0,270 g de chlorhydrate de l'ester tert-butylique de l'acide (S)-2-amino-propionique avec 6 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de -50°C pendant 10 minutes puis est laissé revenir à une température voisine de 20°C. Après 3 heures d'agitation, le milieu est hydrolysé à une température comprise entre -20°C et -30°C avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau, puis agité 15 minutes à une température voisine de 20°C. La phase aqueuse est extraite trois
- 15 fois avec 25 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 0,815 g d'un produit brut qui est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 70 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; éluant : acétate d'éthyle/méthanol 99/1). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,418 g d'une meringue blanche qui est reprise dans
- 20 du pentane. L'insoluble est filtré sur verre fritté puis séché sous vide à une température de 40°C. On obtient alors 0,364 g d'ester tert-butylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique sous forme d'un solide blanc.

- 25 Spectre RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$  en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,38 (m masqué, 3H) ; 1,39 (s, 9H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,35 (m, 1H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,43 – 7,55 (m, 2H) ; 7,79 (s large, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 8,72 (d, J=7,3 Hz, 1H)

Spectre de masse : ES m/z=632 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = + 3,6 \pm 0,5$  ( $c=0,448$ , DMSO)

- 30 Voie B – b : Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique

A une solution de 0,5 g d'ester tert-butylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique dans 11 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane agitée à une température voisine de 20°C sous atmosphère inerte sont

additionnés goutte à goutte 2,72 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 19 heures avant d'être concentré à sec sous pression réduite. Afin d'éliminer l'excès d'acide trifluoroacétique, on effectue deux entraînements avec 15 cm<sup>3</sup> de toluène. Le résidu obtenu est dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est alcalinisée à pH = 7 avec 3 gouttes d'une solution aqueuse de soude 1M puis extraite trois fois avec 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 0,43 g d'une meringue jaunâtre qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 25 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; éluant : acétate d'éthyle 100). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,207 g d'un produit qui est trituré dans un minimum de pentane. Après concentration à sec sous pression réduite et séchage, on obtient 0,169 g d'acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique sous forme d'une poudre blanche.

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,39 (d, J=7,3 Hz, 3H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,23 - 3,45 (m masqué, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,39 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J=8,3 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,3 Hz, 4H) ; 7,44 - 7,56 (m, 2H) ; 7,80 (s large, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 8,70 (d, J=7,3 Hz, 1H)

Spectre de masse : ES m/z=576 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 56,25%- H: 4,72%- N: 7,29%- S: 5,56%

Mesurée: C: 55,68%- H: 4,99%- N: 6,89%- S: 5,01% - H<sub>2</sub>O = 0,82%

Pouvoir rotatoire : α<sub>D</sub> = + 10 (c=0,195, DMSO)

Voie B - c : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-méthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide (Composé N°9)

A une solution de 0,5 g d'acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique dans 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane agitée à une température voisine de 20°C sous atmosphère inerte sont successivement additionnés 60 mg de 1-hydroxybenzotriazole, 200 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,700 cm<sup>3</sup> d'une solution de méthylamine dans le tétrahydrofurane 2M, 0,370 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. Après concentration à sec sous pression réduite, le résidu est dissous dans un mélange constitué de dichlorométhane/eau 30/15 cm<sup>3</sup>. Après décantation, la phase aqueuse est extraite deux fois avec 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 15 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec pour donner 0,415 g

d'un brut qui est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 25 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; éluant : acétate d'éthyle 100). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,293 g d'un produit qui est trituré dans un minimum de pentane. Après filtration, concentration à sec sous pression réduite et séchage, on obtient 0,247 g d'un solide crème. 147 mg de ce solide crème sont injectés sur une colonne de 6 cm de diamètre contenant 700 g de phase stationnaire chirale Chiralpak IA 20 µM. L'élution est effectuée à 80 cm<sup>3</sup> par minute avec une phase mobile composée de 95% d'acétonitrile et 5% de dichlorométhane. L'énantiomère dextrogyre est élué en deuxième position. Après concentration de la phase mobile, on obtient 105 mg de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-méthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide sous la forme d'une poudre blanche amorphe.

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques (I) et les propriétés physiques (tableau 1A) de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau :

- Sel Na correspond au sel de sodium ; « Me » correspond à un groupe méthyle ; « Et » correspond à un groupe éthyle » ; « iPr » correspond à un groupe isopropyle ; « iBu » correspond à un groupe isobutyle ; « tBu » correspond à un groupe tertio-butyle ; « Ph » représente un groupe phényle ;

- R représente un groupe méthyle;

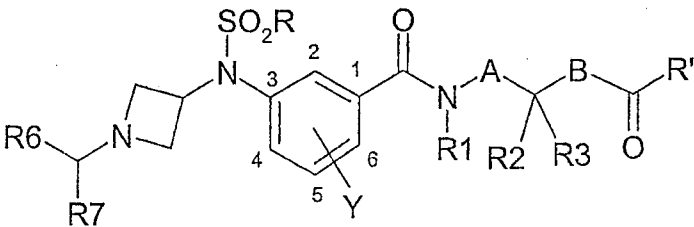
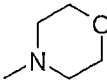


Tableau 1

| N° | R1 | A | B | R2, R3 | R'              | R6      | R7      | Y   | Sel/Chiralité |
|----|----|---|---|--------|-----------------|---------|---------|-----|---------------|
| 1  | H  | - | - | Me, H  | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Chiral (S)    |
| 2  | H  | - | - | H, H   | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | -             |
| 3  | H  | - | - | Me, H  | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Chiral (S)    |

45.

| N° | R1 | A               | B | R2, R3                | R'                                                                                  | R6      | R7      | Y   | Sel/Chiralité |
|----|----|-----------------|---|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-----|---------------|
| 4  | H  | -               | - | Me, H                 | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Chiral (R)    |
| 5  | H  | -               | - | Me, H                 | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Chiral (R)    |
| 6  | H  | -               | - | CH <sub>2</sub> OH, H | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Chiral (S)    |
| 7  | H  | CH <sub>2</sub> | - | H, H                  | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | -             |
| 8  | H  | -               | - | H, H                  |  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | -             |
| 9  | H  | -               | - | H, Me                 | NHMe                                                                                | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Chiral (S)    |
| 10 | H  | -               | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Chiral (S)    |
| 11 | H  | -               | - | H, iBu                | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Chiral (S)    |
| 12 | H  | -               | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Chiral (S)    |
| 13 | H  | -               | - | CH <sub>2</sub> OH, H | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Chiral (S)    |
| 14 | H  | -               | - | Et, H                 | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Chiral (S)    |
| 15 | H  | -               | - | H, H                  | NHMe                                                                                | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | -             |

46.

| N° | R1 | A               | B               | R2, R3         | R'               | R6      | R7      | Y     | Sel/Chiralité        |
|----|----|-----------------|-----------------|----------------|------------------|---------|---------|-------|----------------------|
| 16 | H  | -               | -               | H, H           | NH <sub>2</sub>  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | -                    |
| 17 | H  | -               | -               | Me, H          | OtBu             | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | Chiral (S)           |
| 18 | H  | -               | -               | Me, H          | OH               | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | Chiral (S)           |
| 19 | H  | -               | -               | H, H           | OtBu             | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | -                    |
| 20 | H  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | H, H           | OtBu             | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F   | -                    |
| 21 | H  | -               | -               | H, Me          | OtBu             | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F   | Chiral (S)           |
| 22 | H  | -               | -               | H, Me          | NH <sub>2</sub>  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-OMe | Chiral (S)           |
| 23 | H  | -               | -               | H, Me          | NMe <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | Chiral (S)           |
| 24 | H  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | H, H           | OtBu             | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | -                    |
| 25 | H  | -               | -               | H, Me          | OH,              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F   | sel Na<br>Chiral (S) |
| 26 | H  | -               | -               | H, Me          | NHMe             | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F   | Chiral (S)           |
| 27 | H  | -               | -               | H,<br>CH(OH)Me | NH <sub>2</sub>  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | Chiral (1S, 2R)      |

| N° | R1 | A               | B               | R2, R3 | R'              | R6      | R7      | Y    | Sel/Chiralité |
|----|----|-----------------|-----------------|--------|-----------------|---------|---------|------|---------------|
| 28 | H  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | H, H   | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F  | -             |
| 29 | H  | -               | -               | H, H   | OH              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H    | -             |
| 30 | H  | -               | -               | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 2-F  | Chiral (S)    |
| 31 | H  | -               | -               | H, Me  | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 2-F  | Chiral (S)    |
| 32 | H  | -               | -               | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F  | Chiral (S)    |
| 33 | H  | -               | -               | H, Et  | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F  | Chiral (S)    |
| 34 | H  | -               | -               | H, iPr | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F  | Chiral (S)    |
| 35 | H  | -               | -               | H, Me  | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F  | Chiral (S)    |
| 36 | H  | -               | -               | H, Et  | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 4-F  | Chiral (S)    |
| 37 | H  | -               | -               | H, H   | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | -             |
| 38 | H  | -               | -               | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Chiral (S)    |
| 39 | H  | -               | -               | H, Et  | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Chiral (S)    |

| N° | R1 | A | B | R2, R3                | R'              | R6      | R7      | Y    | Sel/Chiralité |
|----|----|---|---|-----------------------|-----------------|---------|---------|------|---------------|
| 40 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Chiral (S)    |
| 41 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Chiral (S)    |
| 42 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Chiral (S)    |
| 43 | H  | - | - | H, Me                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl | Chiral (S)    |
| 44 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl | Chiral (S)    |
| 45 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl | Chiral (S)    |
| 46 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl | Chiral (S)    |
| 47 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl | Chiral (S)    |
| 48 | H  | - | - | H, Me                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br | Chiral (S)    |
| 49 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br | Chiral (S)    |
| 50 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br | Chiral (S)    |
| 51 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br | Chiral (S)    |

| N° | R1 | A | B | R2, R3                | R'              | R6      | R7      | Y                 | Sel/Chiralité |
|----|----|---|---|-----------------------|-----------------|---------|---------|-------------------|---------------|
| 52 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | Chiral (S)    |
| 53 | H  | - | - | H, H                  | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | -             |
| 54 | H  | - | - | H, Me                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Chiral (S)    |
| 55 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Chiral (S)    |
| 56 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Chiral (S)    |
| 57 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Chiral (S)    |
| 58 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Chiral (S)    |
| 59 | H  | - | - | H, Me                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Chiral (S)    |
| 60 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Chiral (S)    |
| 61 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Chiral (S)    |
| 62 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Chiral (S)    |
| 63 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Chiral (S)    |

50

| N° | R1 | A | B | R2, R3 | R'              | R6                    | R7                    | Y                 | Sel/Chiralité                                                  |
|----|----|---|---|--------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 64 | H  | - | - | H, Me  | OH              | 4-Cl-Ph               | 4-Cl-Ph               | 6-F               | Sel CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Chiral (S) |
| 65 | H  | - | - | H, Me  | OH              | 4-Cl-Ph               | 4-Cl-Ph               | 5-Me              | Sel CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Chiral (S) |
| 66 | H  | - | - | H, Me  | OH              | 4-Cl-Ph               | 4-Cl-Ph               | 5-Cl              | Sel CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Chiral (S) |
| 67 | H  | - | - | H, Me  | OH              | 4-Cl-Ph               | 4-Cl-Ph               | 5-Br              | Sel CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Chiral (S) |
| 68 | H  | - | - | H, Me  | OH              | 4-Cl-Ph               | 4-Cl-Ph               | 5-CF <sub>3</sub> | Sel CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Chiral (S) |
| 69 | H  | - | - | H, Me  | OH              | 4-Cl-Ph               | 4-Cl-Ph               | 5-CN              | Sel CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Chiral (S) |
| 70 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-Br-Ph               | 4-Br-Ph               | 5-F               | Chiral (S)                                                     |
| 71 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-CF <sub>3</sub> -Ph | 4-CF <sub>3</sub> -Ph | 5-F               | Chiral (S)                                                     |
| 72 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-CN-Ph               | 4-CN-Ph               | 5-F               | Chiral (S)                                                     |
| 73 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-MeO-Ph              | 4-MeO-Ph              | 5-F               | Chiral (S)                                                     |
| 74 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-F-Ph                | 4-F-Ph                | 5-F               | Chiral (S)                                                     |
| 75 | H  | - | - | H, Me  | OMe             | 4-Cl-Ph               | 4-Cl-Ph               | 5-F               | Chiral (S)                                                     |

51

| N° | R1 | A | B | R2, R3 | R'              | R6                     | R7                     | Y   | Sel/Chiralité |
|----|----|---|---|--------|-----------------|------------------------|------------------------|-----|---------------|
| 76 | H  | - | - | H, Et  | NH <sub>2</sub> | 4-Me-Ph                | 4-Me-Ph                | 5-F | Chiral (S)    |
| 77 | H  | - | - | H, Me  | NHMe            | 4-Br-Ph                | 4-Br-Ph                | 5-F | Chiral (S)    |
| 78 | H  | - | - | H, Me  | OH              | 4-Br-Ph                | 4-Br-Ph                | 5-F | Chiral (S)    |
| 79 | H  | - | - | H, Me  | OEt             | 4-Cl-Ph                | 4-Cl-Ph                | 5-F | Chiral (S)    |
| 80 | H  | - | - | H, Et  | NH <sub>2</sub> | 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 5-F | Chiral (S)    |

Tableau 1A

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | <p>Pf : 229°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,34 (d, J=7,1 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J=6,8 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,26 – 3,38 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,42 (m, 1 H) ; 4,73 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,98 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,39 (s large, 1H) ; 7,44 – 7,54 (m, 2H) ; 7,80 (s large, 1H) ; 7,89 (m, 1H) ; 8,50 (d, J=7,4 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u>: ES m/z=575 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), m/z=573 (MH<sup>+</sup>) ; <u>Analyse élémentaire</u>: Calculée: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57% ; Mesurée: C: 56,72%- H: 4,99%- N: 9,50%- S: 5,65% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α<sub>D</sub> = + 10,3 (c=0,428, MeOH)</p> |
| 2  | <p>Pf : 154-156°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,73 (t, J=7,0 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,36 (m, 2H) ; 3,81 (d, J=5,9 Hz, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,04 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,37 – 7,47 (m, 2H) ; 7,60 – 7,73 (m, 2H) ; 8,84 (t, J=5,9 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u>: ES m/z=579 (MH<sup>+</sup>, pic de base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>) ; <u>Analyse élémentaire</u>: Calculée: C: 53,89%- H: 4,35%- N: 9,67%- S: 5,53% ; Mesurée: C: 53,88%- H: 4,71%- N: 9,16%- S: 5,66%</p>                                                                                                                                                                                       |
| 3  | <p>Pf : 228-230°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,33 (d, J=7,3 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J=6,8 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,24 – 3,43 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,34 – 4,48 (m, 2H) ; 4,72 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,99 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,39 – 7,45 (m, 2H) ; 7,67 (s large, 1H) ; 7,74 (d large, J=8,8 Hz, 1H) ; 8,61 (d, J=7,3 Hz, 1H);</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=593$ ( $MH^+$ , pic de base), $m/z=637$ ( $MH^+ + HCO_2H$ ), $m/z=591$ ( $MH^+$ , pic de base); <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 54,64%- H: 4,59%- N: 9,44%- S: 5,40%; Mesurée: C: 54,09%- H: 4,66%- N: 9,34%- S: 5,43% - $H_2O = 1,71\%$ ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +11,3$ ( $c=0,365$ , MeOH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 4  | <u>Pf</u> : 219-221°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO- $d_6$ ) ; référencé à 2,50 ppm): 1,33 (d, $J=6,8$ Hz, 3H) ; 2,73 (t, $J=7,1$ Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 4,35 – 4,45 (m, 2H) ; 4,73 (quin, $J=6,8$ Hz, 1H) ; 6,99 (s large, 1H) ; 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,37 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,39 – 7,45 (m, 2H) ; 7,68 (t, $J=1,7$ Hz, 1H) ; 7,74 (dt, $J=9,0$ ; 1,7 Hz, 1H) ; 8,62 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=593$ ( $MH^+$ , pic de base), $m/z=235$ ( $C_{13}H_9Cl_2^+$ ); <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 54,64%- H: 4,59%- N: 9,44%- S: 5,40%; Mesurée: C: 54,44%- H: 4,54%- N: 9,48%- S: 5,36% - $H_2O < 0,1\%$ ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = -23,3$ ( $c=0,476$ , DMSO)                                   |
| 5  | <u>Pf</u> : 235°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO- $d_6$ ) ; référencé à 2,50 ppm): 1,34 (d, $J=7,3$ Hz, 3H) ; 2,71 (t, $J=6,8$ Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,32 (m masqué, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,74 (quin, $J=6,8$ Hz, 1H) ; 6,98 (s large, 1H) ; 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,36 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,39 (s large, 1H) ; 7,45 – 7,54 (m, 2H) ; 7,80 (s large, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,50 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=575$ ( $MH^+$ , pic de base), $m/z=235$ ( $C_{13}H_9Cl_2^+$ ); <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57%; Mesurée: C: 56,84%- H: 5,17%- N: 9,56%- S: 5,51%; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = -6,6$ ( $c=0,493$ , DMSO)                                              |
| 6  | <u>Pf</u> : 245-247°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO- $d_6$ ) ; référencé à 2,50 ppm): 2,71 (t, $J=6,9$ Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (m masqué, 2H) ; 3,71 (m, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,75 (quin, $J=6,9$ Hz, 1H) ; 4,93 (t large, $J=5,9$ Hz, 1H) ; 7,10 (s large, 1H) ; 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,36 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,41 (s large, 1H) ; 7,45 – 7,55 (m, 2H) ; 7,81 (s large, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,30 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=591$ ( $MH^+$ , pic de base), $m/z=235$ ( $C_{13}H_9Cl_2^+$ ); <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 54,83%- H: 4,77%- N: 9,47%- S: 5,42%; Mesurée: C: 53,60%- H: 5,04%- N: 9,00%- S: 4,90% - $H_2O = 1,45\%$ ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +30,9$ ( $c=0,412$ , DMSO) |
| 7  | <u>Pf</u> : 190-192°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO- $d_6$ ) ; référencé à 2,50 ppm): 2,35 (t, $J=7,1$ Hz, 2H) ; 2,69 (t, $J=6,9$ Hz, 2H) ; 2,95 (s, 3H) ; 3,34 (t, $J=6,9$ Hz, 2H) ; 3,44 (m, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,73 (quin, $J=6,9$ Hz, 1H) ; 6,81 (s large, 1H) ; 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,35 (s masqué, 1H) ; 7,36 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,41 – 7,52 (m, 2H) ; 7,74 (s large, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 8,58 (t, $J=5,6$ Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=575$ ( $MH^+$ , pic de base), $m/z=235$ ( $C_{13}H_9Cl_2^+$ ); <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57%; Mesurée: C: 56,36%- H: 5,10%- N: 9,46%- S: 5,29% - $H_2O = 0,34\%$                                                                                    |
| 8  | <u>Pf</u> : 176°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO- $d_6$ ) ; référencé à 2,50 ppm): 2,71 (t, $J=6,9$ Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (t, $J=6,9$ Hz, 2H) ; 3,48 (m, 4H) ; 3,58 (m, 4H) ; 4,13 (d, $J=5,5$ Hz, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,74 (quin, $J=6,9$ Hz, 1H) ; 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,35 (d, $J=8,8$ Hz, 4H) ; 7,47 – 7,55 (m, 2H) ; 7,78 (s large, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,66 (t, $J=5,5$ Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=631$ ( $MH^+$ ,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

53

| N°      | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | pic de base), $m/z=235$ ( $C_{13}H_9Cl_2^+$ ) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,05%- H: 5,11%- N: 8,87%- S: 5,08% ; Mesurée: C: 57,29%- H: 4,96%- N: 8,29%- S: 4,93%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 9 VoieA | <u>Pf</u> : 171-173°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,32 (d, J=7,0 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J=4,9 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J=7,6 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (t, J=7,6 Hz, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,31 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,44 – 7,52 (m, 2H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,83 – 7,91 (m, 2H) ; 8,59 (d, J=7,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=589$ ( $MH^+$ , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,05%- H: 5,13%- N: 9,50%- S: 5,44% ; Mesurée: C: 55,49%- H: 5,50%- N: 9,14%- S: 5,10% - $H_2O = 2,57\%$ ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 25,4$ ( $c=0,427$ , DMSO)                                                                                  |
| 9 VoieB | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,32 (d, J=7,1 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J=4,6 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J=7,3 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (t, J=7,3 Hz, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J=8,6 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,6 Hz, 4H) ; 7,45 – 7,53 (m, 2H) ; 7,80 (s large, 1H) ; 7,82 – 7,92 (m, 2H) ; 8,57 (d, J=7,3 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=589$ ( $MH^+$ , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,05%- H: 5,13%- N: 9,50%- S: 5,44% ; Mesurée: C: 56,83%- H: 5,51%- N: 8,95%- S: 4,99% - $H_2O = 0,57\%$ ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 25,9$ ( $c=0,415$ , DMSO)                                                                                                    |
| 10      | <u>Pf</u> : 220-222°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3H) ; 1,63 – 1,86 (m, 2H) ; 2,71 (t, J=6,9 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,31 (m masqué, 2H) ; 4,32 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 7,01 (s large, 1H) ; 7,30 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,42 (s large, 1H) ; 7,45 – 7,56 (m, 2H) ; 7,80 (s large, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,40 (d, J=7,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=589$ ( $MH^+$ , pic de base), $m/z=235$ ( $C_{13}H_9Cl_2^+$ ) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,05%- H: 5,13%- N: 9,50%- S: 5,44% ; Mesurée: C: 56,59%- H: 5,43%- N: 9,20%- S: 4,93% - $H_2O = 0,56\%$ ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 17,4$ ( $c=0,427$ , MeOH) |
| 11      | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H) ; 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H) ; 1,50 – 1,73 (m, 3H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (m, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,46 (m, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 6,97 (s large, 1H) ; 7,30 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,42 (s large, 1H) ; 7,45 – 7,55 (m, 2H) ; 7,81 (s large, 1H) ; 7,90 (m, 1H) ; 8,46 (d, J=8,2 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z=617$ ( $MH^+$ , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 58,34%- H: 5,55%- N: 9,07%- S: 5,19% ; Mesurée: C: 58,74%- H: 5,68%- N: 8,69%- S: 4,77% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 20,5$ ( $c=0,401$ , DMSO)                                                                    |
| 12      | <u>Pf</u> : 197-199°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,91 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 0,93 (d, J=6,8 Hz, 3H) ; 2,10 (m, 1H) ; 2,74 (t, J=7,2 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (t, J=7,2 Hz, 2H) ; 4,26 (t, J=8,3 Hz, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,06 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,3 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J=8,3 Hz, 4H) ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 7,42 (dt, J=9,3 ; 2,2 Hz, 1H) ; 7,48 (s large, 1H) ; 7,67 (t, J=2,2 Hz, 1H) ; 7,76 (dt, J=9,3 ; 2,2 Hz, 1H) ; 8,38 (d, J=8,3 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=621 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,04%- H: 5,03%- N: 9,01%- S: 5,16% ; Mesurée: C: 55,96%- H: 4,67%- N: 9,07%- S: 5,31% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +12,1$ (c=0,480, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 13 | <u>Pf</u> : 212-214°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm) : 2,73 (t, J=7,6 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,36 (t, J=7,6 Hz, 2H) ; 3,72 (m, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 4,91 (m large, 1H) ; 7,10 (s large, 1H) ; 7,32 (d, J=8,4 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J=8,4 Hz, 4H) ; 7,41 – 7,46 (m, 2H) ; 7,68 (s large, 1H) ; 7,75 (d large, J=9,1 Hz, 1H) ; 8,44 (d, J=8,3 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=609 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 53,21%- H: 4,47%- N: 9,19%- S: 5,26% ; Mesurée: C: 53,01%- H: 4,43%- N: 9,09%- S: 5,01% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +29,5$ (c=0,386, DMSO)                               |
| 14 | <u>Pf</u> : 212-214°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm) : 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3H) ; 1,68 (m, 1H) ; 1,81 (m, 1H) ; 2,74 (t, J=7,3 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,02 (s large, 1H) ; 7,31 (d, J=8,3 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J=8,3 Hz, 4H) ; 7,39 – 7,47 (m, 2H) ; 7,68 (s large, 1H) ; 7,76 (d large, J=9,3 Hz, 1H) ; 8,51 (d, J=8,3 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=607 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,36%- H: 4,81%- N: 9,22%- S: 5,28% ; Mesurée: C: 55,34%- H: 4,86%- N: 9,21%- S: 4,87% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +19,7$ (c=0,547, DMSO) |
| 15 | <u>Pf</u> : 216°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm) : 2,60 (d, J=4,6 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J=7,5 Hz, 2H) ; 2,98 (s, 3H) ; 3,34 (m masqué, 2H) ; 3,83 (d, J=6,1 Hz, 2H) ; 4,39 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,32 (d, J=8,3 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J=8,3 Hz, 4H) ; 7,45 – 7,56 (m, 2H) ; 7,80 (s large, 1H) ; 7,82 – 7,90 (m, 2H) ; 8,84 (t, J=6,1 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=575 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57% ; Mesurée: C: 56,72%- H: 4,89%- N: 9,65%- S: 5,29%                                                                                                                                     |
| 16 | <u>Pf</u> : 196-198°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm) : 2,71 (t, J=7,2 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (m, 2H) ; 3,82 (d, J=5,9 Hz, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,02 (s large, 1H) ; 7,30 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,8 Hz, 4H) ; 7,37 (s large, 1H) ; 7,45 – 7,54 (m, 2H) ; 7,79 (t, J=1,8 Hz, 1H) ; 7,86 (dt, J=7,0 ; 1,8 Hz, 1H) ; 8,73 (t, J=5,9 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=561 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,62%- H: 4,67%- N: 9,98%- S: 5,71%- Cl : 12,63% ; Mesurée: C: 55,33%- H: 4,64%- N: 9,68%- S: 5,78%- Cl : 13,08% - H <sub>2</sub> O < 0,10%                                                    |
| 17 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm) : 1,38 (m masqué, 3H) ; 1,39 (s, 9H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,35 (m, 1H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J=8,5 Hz, 4H) ; 7,43 – 7,55 (m, 2H) ; 7,79 (s large, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 8,72 (d, J=7,3 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=632 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +3,6$ (c=0,448, DMSO)                                                                                                                                                                                                                               |
| 18 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

55

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 2,50 ppm): 1,39 (d, J=7,3 Hz, 3H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,23 - 3,45 (m masqué, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,39 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J=8,3 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J=8,3 Hz, 4H) ; 7,44 - 7,56 (m, 2H) ; 7,80 (s large, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 8,70 (d, J=7,3 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=576 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,25%- H: 4,72%- N: 7,29%- S: 5,56% Mesurée: C: 55,68%- H: 4,99%- N: 6,89%- S: 5,01% - H <sub>2</sub> O = 0,82% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 10$ (c=0,195, DMSO)                                                          |
| 19 | <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 58,25%- H: 5,38%- N: 6,79%- S: 5,18% Mesurée: C: 57,38%- H: 5,93%- N: 6,58%- S: 4,74% - H <sub>2</sub> O = 1,49% ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=618 (MH <sup>+</sup> ), m/z=616 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=662 ([M+HCO <sub>2</sub> H-H] <sup>-</sup> , pic de base)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 20 | <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,83%- H: 5,46%- N: 6,32%- S: 4,82% Mesurée: C: 57,65%- H: 5,80%- N: 6,17%- S: 4,68% ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=664 (MH <sup>+</sup> ), m/z=662 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=708 ([M+HCO <sub>2</sub> H-H] <sup>-</sup> , pic de base)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 21 | <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 8,6 \pm 0,6$ (c=0,401, DMSO) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=650 (MH <sup>+</sup> ), m/z=648 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=694 ([M+HCO <sub>2</sub> H-H] <sup>-</sup> , pic de base)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 22 | <u>Pf</u> : 183-185°C; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,54%- H: 4,99%- N: 9,25%- S: 5,30% Mesurée: C: 54,77%- H: 5,04%- N: 8,99%- S: 4,80% - H <sub>2</sub> O = 0,98% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 27,7$ (c=0,406, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 23 | <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 8,1 \pm 0,7$ (c=0,417, DMSO) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=603 (MH <sup>+</sup> ), m/z=601 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=647 ([M+HCO <sub>2</sub> H-H] <sup>-</sup> , pic de base)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 24 | <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 59,44%- H: 5,77%- N: 6,50%- S: 4,96%- Cl: 10,97% Mesurée: C: 59,27%- H: 5,93%- N: 6,41%- S: 4,67%- Cl: 11,13% ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=646 (MH <sup>+</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 25 | <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 24,2 \pm 0,7$ (c=0,435, DMSO) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=594 (MH <sup>+</sup> ), m/z=592 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=1185 (2M-H) <sup>-</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 26 | <u>Pf</u> : 150°C; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,36%- H: 4,81%- N: 9,22%- S: 5,28% Mesurée: C: 55,35%- H: 5,02%- N: 8,82%- S: 4,88% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 29,2$ (c=0,363, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 27 | <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,54%- H: 4,99%- N: 9,25%- S: 5,30% Mesurée: C: 55,43%- H: 5,20%- N: 8,85%- S: 4,88% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 25,0$ (c=0,447, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 28 | <u>Pf</u> : 186°C; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,36%- H: 4,81%- N: 9,22%- S: 5,28% Mesurée: C: 55,10%- H: 5,09%- N: 8,98%- S: 4,92%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 29 | <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,52%- H: 4,48%- N: 7,47%- S: 5,70% Mesurée: C: 54,98%- H: 4,92%- N: 6,75%- S: 5,08% - H <sub>2</sub> O = 1,97% ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=562 (MH <sup>+</sup> , pic de base), m/z=1123 (2M-H) <sup>-</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 30 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> )) ; référencé à 2,50 ppm), pour ce lot, nous observons un mélange 50-50 de rotamères avec : 1,30 (d, J=7,2 Hz, 1,5H) ; 1,31 (d, J=7,2 Hz, 1,5H) ; 2,61 - 2,69 (m, 1H) ; 2,75 (t, J=7,1 Hz, 1H) ; 3,10 (s, 1,5H) ; 3,12 (s, 1,5 H) ; 3,33 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,32 (s, 0,5H) ; 4,33 (s, 0,5 H) ; 4,41 (m, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 7,10 (s large, 1H) ; 7,29 - 7,37 (m, 9H) ; 7,46 (m, 1H) ; 7,58 (m, 1H) ; 7,68 (m, 1H) ; 8,42 (dd, J=7,4; 2,2Hz, 0,5 H) ; 8,47 (dd, J=7,4; 2,2 Hz, 0,5H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 593 [M+H] <sup>+</sup> , |

56

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $m/z = 591 [M-H]^-$ ; Pouvoir rotatoire : $\alpha_D = +31,3$ ( $c=0,5716$ , DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 31 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)), il s'agit d'un mélange 50-50 de rotamères avec : 1,29 (d dédoublé, $J=6,7$ Hz, 3H); 2,59 - 2,71 (m, 4H); 2,77 (t, $J=7,0$ Hz, 1H); 3,10 (s, 1,5H); 3,12 (s, 1,5H); 3,33 (m, 2H); 4,32 (s, 0,5H); 4,33 (s, 0,5H); 4,42 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 7,23 - 7,36 (m, 9H); 7,58 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,92 (m, 1H) 8,42 - 8,53 (m, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z = 607 [M+H]^+$ , $m/z = 605 [M-H]^-$ ; Pouvoir rotatoire : $\alpha_D = +25,8$ ( $c=0,562$ , DMSO)                                      |
| 32 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,32 (d, $J=7,1$ Hz, 3H); 2,71 ( $J=7,1$ Hz, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,33 (partiellement masqué, 2H); 4,41 (m, 2H); 4,71 (m, 1H); 7,09 (s large, 1H); 7,27 - 7,34 (m, 5H); 7,36 (d, $J=8,5$ Hz, 4H); 7,44 (s large, 1H); 7,48 (ddd, $J=8,9$ ; 4,5; 2,8 Hz, 1H); 7,59 (dd, $J=6,4$ ; 2,8 Hz, 1H); 8,32 (dd, $J=7,4$ ; 3,8 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z = 593 [M+H]^+$ , $m/z = 591 [M-H]^-$ ; Pouvoir rotatoire : $\alpha_D = +18,0$ ( $c=0,549$ , DMSO)                                        |
| 33 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,89 (t, $J=7,4$ Hz, 3H); 1,65 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,32 (m partiellement masqué, 2H); 4,35 (m, 1H); 4,40 (s, 1H); 4,72 (m, 1H); 7,11 (s large, 1H); 7,24 - 7,34 (m, 5H); 7,35 - 7,40 (d, $J=8,5$ Hz, 4H); 7,43 - 7,52 (m, 2H); 7,57 (dd, $J=6,3$ ; 3,0 Hz, 1H); 8,24 (dd, $J=6,3$ ; 2,6 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z = 607 [M+H]^+$ , $m/z = 605 [M-H]^-$ ; Pouvoir rotatoire : $\alpha_D = +16,8$ ( $c=0,578$ , DMSO)                                     |
| 34 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,89 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); 0,93 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); 2,06 (m, 1H); 2,71 (t, $J=7,6$ Hz, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,32 (m partiellement masqué, 2H); 4,33 (dd, $J=8,8$ ; 6,7 Hz, 1H); 4,41 (s, 1H); 4,72 (m, 1H); 7,12 (s large, 1H); 7,30 - 7,33 (m, 5H); 7,36 (d, $J=8,5$ Hz, 4H); 7,45 - 7,52 (m, 2H); 7,54 (dd, $J=6,3$ ; 2,7 Hz, 1H); 8,14 (dd, $J=8,7$ ; 3,7 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z = 621 [M+H]^+$ , $m/z = 619 [M-H]^-$ ; Pouvoir rotatoire : $\alpha_D = +17,7$ ( $c=0,499$ , DMSO) |
| 35 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,29 (d, $J=7,1$ Hz, 3H); 2,62 (d, $J=4,7$ Hz, 3H); 2,71 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,32 (m partiellement masqué, 2H); 4,40 (s, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,71 (m, 1H); 7,30 - 7,34 (m, 5H); 7,36 (d, $J=8,5$ Hz, 4H); 7,48 (ddd, $J=8,9$ ; 4,4; 2,9 Hz, 1H); 7,57 (dd, $J=6,3$ ; 2,9 Hz, 1H); 7,93 (q, $J=4,7$ Hz, 1H); 8,38 (dd, $J=7,2$ ; 3,3 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z = 607 [M+H]^+$ , $m/z = 605 [M-H]^-$ ; Pouvoir rotatoire : $\alpha_D = +11,8$ ( $c=0,568$ , DMSO)          |
| 36 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : il s'agit d'un mélange de rotamères 50-50 avec : 0,91 (m, 3H); 1,71 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 2,65 - 2,80 (m, 2H); 3,11 (s, 1,5H); 3,13 (s, 1,5H); 3,34 (m, 2H); 4,25 - 4,38 (m, 2H); 4,72 (m, 1H); 7,02 (s large, 1H); 7,30 (m, 8H); 7,43 - 7,49 (m, 2H); 7,96 - 8,10 (m, 2H); 8,49 (d dédoublé, $J=8,1$ Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z = 607 [M+H]^+$ , $m/z = 605 [M-H]^-$ ; Pouvoir rotatoire : $\alpha_D = +22,4$ ( $c=0,588$ , DMSO)                                                     |
| 37 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,36 (s, 3H); 2,70 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,31 - 3,35 (m, 2H); 3,80 (d, $J=6,0$ Hz, 2H); 4,38 (s, 1H); 4,70 (m, 1H); 7,02 (s large, 1H); 7,31 (m, 5H); 7,36 (m, 5H); 7,58 (s large, 1H); 7,68 (s large, 1H); 8,66 (t, $J=6,0$ Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES $m/z = 575 [M+H]^+$ , $m/z = 573 [M-H]^-$                                                                                                                                                                               |
| 38 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, $J=7,4$ Hz, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,70 (m, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,31 - 3,36 (m,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

57

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 2H); 4,38 (s, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,71 (m, 1H); 6,98 (s large, 1H); 7,28 - 7,40 (m, 10H); 7,59 (s large, 1H); 7,71 (s large, 1H); 8,42 (d, J=7,4 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 589 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 587 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +26,4$ (c=0,503, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 39 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H); 1,68 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,71 (m, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,31 - 3,34 (m, 2H); 4,32 (td, J=8,3; 5,2 Hz, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,71 (m, 1H); 7,00 (s large, 1H); 7,31 (m, 5H); 7,35 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,40 (s large, 1H); 7,59 (s large, 1H); 7,73 (s large, 1H); 8,31 (d, J=8,3 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 603 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 601 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +20,4$ (c=0,529, DMSO)                                            |
| 40 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,91 (d, J=6,9 Hz, 3H); 0,93 (d, J=6,9 Hz, 3H); 2,09 (m, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,71 (m, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,31 - 3,35 (m, 2H); 4,27 (t, J=8,4 Hz, 1H); 4,38 (s, 1H); 4,71 (m, 1H); 7,06 (s large, 1H); 7,27 - 7,33 (m, 5H); 7,35 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,47 (s large, 1H); 7,58 (s large, 1H); 7,72 (s large, 1H); 8,17 (d, J=8,4 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 617 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 615 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +19,1$ (c=0,483, DMSO)                                 |
| 41 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,31 (d, J=7,4 Hz, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,59 (d, J=4,6 Hz, 3H); 2,70 (m, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,33 (m, 2H); 4,38 (s, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 7,31 (m, 5H); 7,35 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,59 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,83 (q, J=4,6 Hz, 1H); 8,49 (d, J=7,4 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 603 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 601 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +27,4$ (c=0,507, DMSO)                                                                                                   |
| 42 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,37 (s, 3H); 2,70 (t, J=7,5 Hz, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,33 (m, 2H); 3,67 - 3,75 (m, 2H); 4,38 (s, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,71 (m, 1H); 4,90 (t, J=5,9 Hz, 1H); 7,09 (s large, 1H); 7,29 - 7,32 (m, 5H); 7,36 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,39 (s large, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 8,21 (d, J=8,0 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 605 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 603 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +23,1$ (c=0,521, DMSO)                                                                     |
| 43 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J=7,4 Hz, 3H); 2,74 (t, J=7,5 Hz, 2H); 3,01 (s, 3H); 3,31 - 3,37 (m partiellement masqué, 2H); 4,36 - 4,44 (m, 2H); 4,73 (m, 1H); 6,98 (s large, 1H); 7,32 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,34 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,40 (s large, 1H); 7,61 (t, J=2,0 Hz, 1H); 7,77 (t, J=2,0 Hz, 1H); 7,98 (t, J=2,0 Hz, 1H); 8,65 (d, J=7,4 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 611 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 609 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +27,2$ (c=0,569, DMSO)                                    |
| 44 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (t, J=7,4 Hz, 3H); 1,69 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 2,75 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,31 - 3,36 (m partiellement masqué, 2H); 4,30 (m, 1H); 4,41 (s, 1H); 4,74 (m, 1H); 7,00 (s large, 1H); 7,31 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,34 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,43 (s large, 1H); 7,61 (t, J=2,0 Hz, 1H); 7,77 (t, J=2,0 Hz, 1H); 8,00 (t, J=2,0 Hz, 1H); 8,55 (d, J=8,2 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 625 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 623 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +22,5$ (c=0,498, DMSO) |
| 45 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (d, J=6,6 Hz, 3H); 0,92 (d, J=6,6 Hz, 3H); 2,11 (m, 1H); 2,74 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,33 (m, 2H); 4,28 (m, 1H); 4,41 (s, 1H); 4,75 (m, 1H); 7,05 (s large, 1H); 7,31 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,35 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,48                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (s large, 1H); 7,61 (t, J=1,9 Hz, 1H); 7,76 (t, J=1,9 Hz, 1H); 7,99 (t, J=1,9 Hz, 1H); 8,44 (d, J=8,6 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 639 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 637 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +22,3$ (c=0,558, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 46 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO-d6)) : 1,32 (d, J=7,1 Hz, 3H); 2,59 (d, J= 4,7 Hz, 3H); 2,73 (t, J= 7,1 Hz, 2H); 3,01 (s, 3H); 3,33 (m, 2H); 4,37 - 4,46 (m, 2H); 4,73 (m, 1H); 7,32 (d, J= 8,6 Hz, 4H); 7,34 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,62 (t, J= 1,9 Hz, 1H); 7,77 (t, J= 1,9 Hz, 1H); 7,85 (q, J= 4,7 Hz, 1H); 8,00 (t, J= 1,9 Hz, 1H); 8,71 (d, J= 7,5 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 625 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 623 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +28,1$ (c=0,557, DMSO)                                     |
| 47 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO-d6)) : 2,73 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,01 (s, 3H); 3,34 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,65- 3,76 (m, 2H); 4,39 - 4,46 (m, 2H); 4,74 (m, 1H); 4,89 (t, J=5,9 Hz, 1H); 7,09 (s large, 1H); 7,32 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,35 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,41 (s large, 1H); 7,62 (t, J=1,9 Hz, 1H); 7,77 (t, J=1,9 Hz, 1H); 7,99 (t, J=1,9 Hz, 1H); 8,47 (d, J=8,0 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 627 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 625 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +24,4$ (c=0,534, DMSO)                       |
| 48 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J=7,2 Hz, 3H); 2,74 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,33 (t, J=7,1 Hz, 2H); 4,35 - 4,44 (m, 2H); 4,72 (m, 1H); 6,97 (s large, 1H); 7,32 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,34 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,40 (s large, 1H); 7,74 (t, J=1,8 Hz, 1H); 7,80 (t, J=1,8 Hz, 1H); 8,12 (t, J=1,8 Hz, 1H); 8,65 (d, J=7,5 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 655 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 653 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +27,7$ (c=0,5826, DMSO)                                          |
| 49 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO-d6)) : 0,90 (t, J=7,6 Hz, 3H); 1,68 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 2,74 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,33 (t, J=7,3 Hz, 2H); 4,30 (m, 1H); 4,41 (s, 1H); 4,74 (m, 1H); 7,00 (s large, 1H); 7,31 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,34 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,43 (s large, 1H); 7,74 (t, J=1,2 Hz, 1H); 7,81 (t, J=1,2 Hz, 1H); 8,14 (t, J=1,2 Hz, 1H); 8,55 (d, J=8,2 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 667 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 665 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +21,3$ (c=0,559, DMSO)        |
| 50 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO-d6)) : 0,92 (t, J=6,8 Hz, 6H); 2,10 (m, 1H); 2,75 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,32 (m partiellement masqué, 2H); 4,27 (t, J=8,2 Hz, 1H); 4,41 (s, 1H); 4,74 (m, 1H); 7,05 (s large, 1H); 7,30 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,34 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,48 (s large, 1H); 7,74 (t, J=1,2 Hz, 1H); 7,80 (t, J=1,2 Hz, 1H); 8,13 (t, J=1,2 Hz, 1H); 8,45 (d, J=8,2 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 681 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 679 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +22,3$ (c=0,522, DMSO) |
| 51 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO-d6)) : 1,32 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,59 (d, J=4,9 Hz, 3H); 2,74 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,33 (m partiellement masqué, 2H); 4,37 - 4,46 (m, 2H); 4,73 (m, 1H); 7,31 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,34 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,75 (t, J=1,0 Hz, 1H); 7,80 (t, J=1,0 Hz, 1H); 7,85 (q, J=4,9 Hz, 1H); 8,14 (t, J=1,0 Hz, 1H); 8,72 (d, J=7,7 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 667 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 665 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +27,6$ (c=0,504, DMSO)                        |
| 52 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO-d6)) : 2,74 (t, J=7,2 Hz, 2H); 3,01 (s, 3H); 3,33 (t, J=7,2 Hz, 2H); 3,71 (m, 2H); 4,41 - 4,47 (m, 2H); 4,74 (m, 1H); 4,89 (t, J=6,1 Hz, 1H); 7,09 (s large,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

59

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1H); 7,31 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,35 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,41 (s large, 1H); 7,74 (t, J=1,3 Hz, 1H); 7,80 (t, J=1,3 Hz, 1H); 8,13 (t, J=1,3Hz, 1H); 8,48 (d, J=8,2 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 669 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 667 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +23,3$ (c=0,553, DMSO)                                                                                                                                                                                                                            |
| 53 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,76 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 3,84 (d, J=5,9 Hz, 2H); 4,41 (s, 1H); 4,80 (m, 1H); 7,06 (s large, 1H); 7,30 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,33 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,43 (s large, 1H); 7,86 (s large, 1H); 8,08 (s large, 1H); 8,22 (s large, 1H); 9,04 (t, J=5,9 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 629 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 627 [M-H] <sup>-</sup>                                                                                                             |
| 54 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,35 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,76 (t, J=7,2 Hz, 2H); 3,02 (s, 3H); 3,34 (t, J=7,2 Hz, 2H); 4,33 - 4,50 (m, 2H); 4,81 (m, 1H); 6,99 (s large, 1H); 7,30 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,33 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,43 (s large, 1H); 7,86 (s large, 1H); 8,09 (s large, 1H); 8,28 (s large, 1H); 8,83 (d, J=7,7 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 643 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 641 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +22,5$ (c=0,516, DMSO)                            |
| 55 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3H); 1,71 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 2,77 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,02 (s, 3H); 3,34 (t, J=7,1 Hz, 2H); 4,34 (m, 1H); 4,41 (s, 1H); 4,81 (m, 1H); 7,02 (s large, 1H); 7,28 - 7,34 (m, 8H); 7,46 (s large, 1H); 7,86 (s large, 1H); 8,10 (s large, 1H); 8,30 (s large, 1H); 8,74(d, J=8,3 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 657 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 655 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +18,3$ (c=0,529, DMSO)                     |
| 56 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,92 (t, J=6,8 Hz, 3H); 0,95 (t, J=6,8 Hz, 3H); 2,12 (m, 1H); 2,77 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,02 (s, 3H); 3,33 (t, J=7,1 Hz, 2H); 4,31 (m, 1H); 4,41 (s, 1H); 4,81 (m, 1H); 7,07 (s large, 1H); 7,25 - 7,36 (m, 8H); 7,52 (s large, 1H); 7,86 (s large, 1H); 8,10 (s large, 1H); 8,28 (s large, 1H); 8,66 (d, J=8,5 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 671 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 669 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +17,6$ (c=0,548, DMSO)          |
| 57 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,34 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,60 (d, J=4,6 Hz, 3H); 2,77 (t, J=7,2 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,34 (t, J=7,2 Hz, 2H); 4,41 (s, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,81 (m, 1H); 7,26 - 7,37 (m, 8H); 7,83 - 7,92 (m, 2H); 8,10 (s large, 1H); 8,29 (s large, 1H); 8,89 (d, J=7,6 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 657 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 655 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +22,1$ (c=0,523, DMSO)                                                               |
| 58 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,77 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,34 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,63- 3,86 (m, 2H); 4,42 (s, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,91 (t, J=6,0 Hz, 1H); 7,11 (s large, 1H); 7,30 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,34 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,44 (s large, 1H); 7,87 (s large, 1H); 8,10 (s large, 1H); 8,29 (s large, 1H); 8,68 (d, J=8,0 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 659 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 657 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +19,5$ (c=0,546, DMSO) |
| 59 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,34 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,74 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,36 (t, J=7,3 Hz, 2H); 4,36 - 4,46 (m, 2H); 4,75 (m, 1H); 7,00 (s large, 1H); 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H); 7,34 (d, J=8,8 Hz, 4H); 7,42 (s large, 1H); 8,02 (s large, 1H); 8,09 (s large, 1H); 8,36 (s large, 1H); 8,75 (d, J=7,5Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 600 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 598 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +28,9$ (c=0,568, DMSO)                             |

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,91 (t, J=7,6 Hz, 3H); 1,69 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 2,75 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,35 (t, J=7,3 Hz, 2H); 4,32 (m, 1H); 4,40 (s, 1H); 4,75 (m, 1H); 7,02 (s large, 1H); 7,26 - 7,37 (m, 8H); 7,45 (s large, 1H); 8,03 (s large, 1H); 8,10 (s large, 1H); 8,39 (s large, 1H); 8,64(d, J=7,9 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 614 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 612 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 24,4 (c=0,516, DMSO)            |
| 61 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,92 (d, J=6,8 Hz, 3H); 0,94 (d, J=6,8 Hz, 3H); 2,11 (m, 1H); 2,75 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,35 (t, J=7,1 Hz, 2H); 4,30 (m, 1H); 4,40 (s, 1H); 4,75 (m, 1H); 7,07 (s large, 1H); 7,28 - 7,35 (m, 8H); 7,50 (s large, 1H); 8,02 (s large, 1H); 8,08 (s large, 1H); 8,40 (s large, 1H); 8,52 (d, J=8,8 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 628 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 626 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 25,2 (c=0,562, DMSO) |
| 62 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,59 (d, J=4,6 Hz, 3H); 2,75 (t, J=7,1 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,35 (t, J=7,1 Hz, 2H); 4,40 (s, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,74 (m, 1H); 7,24 - 7,39 (m, 8H); 7,88 (q, J=4,6 Hz, 1H); 8,03 (s large, 1H); 8,10 (s large, 1H); 8,37 (s large, 1H); 8,81 (d, J=7,6 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 614 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 612 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 28,1 (c=0,578, DMSO)                               |
| 63 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,75 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,03 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 3,73 (m, 2H); 4,41 (s, 1H); 4,44 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,91 (t, J=5,9 Hz, 1H); 7,11 (s large, 1H); 7,31 (d, J=8,8 Hz, 4H); 7,35 (d, J=8,8 Hz, 4H); 7,43 (s large, 1H); 8,03 (s large, 1H); 8,09 (s large, 1H); 8,38 (s large, 1H); 8,60 (d, J=8,1 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 616 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 614 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 24,4 (c=0,528, DMSO)        |
| 64 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,37 (d, J=7,5 Hz, 3H); 3,00 (s large, 3H); 2,50 - 3,60 (m très étalé, 4H); 4,39 (m, 2H); 4,80 (m étalé, 1H); 7,32 - 7,46 (m, 9H); 7,48 - 7,60 (m, 2H); 8,63 (d large, J=7,0 Hz, 1H); 12,70 (m étalé, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 594 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 592 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 20,7 (c=0,326, DMSO)                                                                                                             |
| 65 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,40 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,00 (s large, 3H); 2,70 - 4,30 (m très étalé, 5H); 4,41 (m, 1H); 4,83 (m étalé, 1H); 7,33 (s large, 1H); 7,33 - 7,47 (m, 8H); 7,61 (s large, 1H); 7,74 (s large, 1H); 8,71 (d, J=7,5 Hz, 1H); 12,61 (m étalé, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 590 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 588 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 13 (c=0,313, DMSO)                                                                |
| 66 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,40 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,70 - 4,30 (m très étalé, 5H); 3,04 (s large, 3H); 4,42 (m, 1H); 4,85 (m étalé, 1H); 7,38 (m, 8H); 7,66 (s large, 1H); 7,79 (s large, 1H); 7,99 (s large, 1H); 8,89 (d, J=7,4 Hz, 1H); 12,67 (m étalé, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 610 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 608 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 15,8 (c=0,310, DMSO)                                                                                   |
| 67 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,40 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,70 - 4,30 (m très étalé, 5H); 3,03 (s large, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,84 (m étalé, 1H); 7,23 (m, 8H); 7,78 (s large, 1H); 7,82 (s large, 1H); 8,12 (s large, 1H); 8,90 (d, J=7,3 Hz, 1H); 12,65 (m étalé, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 654 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 652 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 20,9 (c=0,5236, DMSO)                                                                                  |

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 68 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,42 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,70 - 4,30 (m très étalé, 5H); 3,05 (s large, 3H); 4,45 (m, 1H); 4,93 (m étalé, 1H); 7,37 (m, 8H); 7,91 (s large, 1H); 8,12 (s large, 1H); 8,29 (s large, 1H); 9,06 (d, J=7,3 Hz, 1H); 12,70 (m étalé, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 644 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 642 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 14,3 (c=0,349, DMSO)                                                                                                                         |
| 69 | <u>Spectre RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,41 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,70 - 4,30 (m très étalé, 5H); 3,05 (s large, 3H); 4,43 (m, 1H); 4,83 (m étalé, 1H); 7,37 (m, 8H); 8,05 (s large, 1H); 8,12 (s large, 1H); 8,36 (s large, 1H); 8,97 (d, J=7,2 Hz, 1H); 12,72 (m étalé, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 601 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 599 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 8 (c=0,226, DMSO)                                                                                                                            |
| 70 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J=7,1 Hz, 3H); 2,73 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 4,38 (s, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 6,98 (s large, 1H); 7,30 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,39 (s large, 1H); 7,42 (m partiellement masqué, 1H); 7,45 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,67 (t, J=1,8 Hz, 1H); 7,74 (dt, J=9,2; 1,8 Hz, 1H); 8,60 (d, J=7,5 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 681 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 679 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 21,4 (c=0,352, DMSO)                                         |
| 71 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J=7,1 Hz, 3H); 2,81 (t, J=7,6 Hz, 2H); 3,01 (s, 3H); 3,41 (t, J=7,6 Hz, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,66 (s, 1H); 4,77 (m, 1H); 6,98 (s large, 1H); 7,39 (s large, 1H); 7,43 (dt, J=9,5; 2,0 Hz, 1H); 7,61 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,64 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,69 (t, J=2,0 Hz, 1H); 7,75 (dt, J=9,5; 2,0 Hz, 1H); 8,61 (d, J=7,6 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 661 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 659 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 21,8 (c=0,361, DMSO)                          |
| 72 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,34 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,79 (t, J=7,5 Hz, 2H); 3,01 (s, 3H); 3,39 (m, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,65 (s, 1H); 4,76 (m, 1H); 6,98 (s large, 1H); 7,40 (s large, 1H); 7,42 (dt, J=9,6; 1,9 Hz, 1H); 7,58 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,68 (t, J=1,9 Hz, 1H); 7,74 (m, 5H); 8,60 (d, J=7,6 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 575 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 573 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 16 (c=0,289, DMSO)                                                                              |
| 73 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,67 (t, J=7,2 Hz, 2H); 2,99 (s, 3H); 3,31 (m partiellement masqué, 2H); 3,67 (s, 6H); 4,19 (s, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 6,79 (d, J=8,8 Hz, 4H); 6,98 (s large, 1H); 7,22 (d, J=8,8 Hz, 4H); 7,39 (s large, 1H); 7,42 (dt, J=9,5; 1,8 Hz, 1H); 7,67 (t, J=1,8 Hz, 1H); 7,73 (d large, J=9,5 Hz, 1H); 8,60 (d, J=7,7 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 585 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 583 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 18,9 (c=0,398, DMSO) |
| 74 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,72 (t, J=7,1 Hz, 2H); 2,99 (s, 3H); 3,33 (m partiellement masqué, 2H); 4,39 (s, 1H); 4,40 (m, 1H); 4,71 (m, 1H); 6,98 (s large, 1H); 7,07 (t, J=8,8 Hz, 4H); 7,33 - 7,45 (m, 6H); 7,67 (s large, 1H); 7,74 (d large, J=9,5 Hz, 1H); 8,60 (d, J=7,7 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 561 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 559 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 18,1 (c=0,309, DMSO)                                                                        |
| 75 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,41 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,74 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 4,40 (s, 1H); 4,48 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 7,31 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,36 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,46 (dm, J=9,5 Hz, 1H); 7,68 (s large, 1H); 7,71 (d                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| N° | Caractérisations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | large, J=9,5 Hz, 1H); 8,93 (d, J=6,8 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 608 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 606 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 6,7 (c=0,347, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 76 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3H); 1,70 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 2,20 (s, 6H); 2,69 (m, 2H); 2,99 (s, 3H); 3,33 (m partiellement masqué, 2H); 4,22 (s, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 7,01 (s large, 1H); 7,03 (d, J=8,1 Hz, 4H); 7,20 (d, J=8,1 Hz, 4H); 7,39 – 7,44 (m, 2H); 7,67 (s large, 1H); 7,75 (dm, J=9,5 Hz, 1H); 8,50 (d, J=7,8 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 567 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 565 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 17,7 (c=0,474, DMSO)                                                                                                                       |
| 77 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,32 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,59 (d, J=4,7 Hz, 3H); 2,74 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,35 (m, 2H); 4,37 (s, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 7,29 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,42 (m partiellement masqué, 1H); 7,45 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,68 (t, J=1,9 Hz, 1H); 7,76 (ddd, J=9,4; 1,9 Hz, 1H); 7,85 (q, J=4,7 Hz, 1H); 8,67 (d, J=7,6 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 695 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 693 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 20,6 (c=0,399, DMSO)                                                                                                                                  |
| 78 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,34 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,74 (m, 2H); 2,99 (s, 3H); 3,34 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 4,39 (s, 1H); 4,73 (m, 1H); 7,30 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,42 (m partiellement masqué, 1H); 7,45 (d, J=8,7 Hz, 4H); 7,60 – 7,68 (m, 2H); 8,53 (d large, J=6,6 Hz, 1H); 12,70 (m très étalé, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 682 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 680 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = - 9,1 (c=0,351, DMSO)                                                                                                                                                                                     |
| 79 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,18 (t, J=7,1 Hz, 3H); 1,41 (d, J=7,3 Hz, 3H); 2,74 (m, 2H); 3,01 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 4,11 (m, 2H); 4,40 (s, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,73 (m, 1H); 7,31 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,36 (d, J=8,6 Hz, 4H); 7,46 (dt, J=9,5; 2,0 Hz, 1H); 7,68 (t, J=2,0 Hz, 1H); 7,71 (dt, J=9,7; 2,0 Hz, 1H); 8,91 (d, J=7,0 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 622 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 620 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,95%- H: 4,86%- N: 6,75%- S: 5,15% Mesurée: C: 55,61%- H: 5,01%- N: 6,70%- S: 4,85% <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 5 (c=0,518, DMSO)                     |
| 80 | <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3H); 1,69 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 2,77 (t, J=7,3 Hz, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,37 (t, J=7,3 Hz, 2H); 4,30 (m, 1H); 4,51 (s, 1H); 4,74 (m, 1H); 7,00 (s large, 1H); 7,26 (d, J=8,8 Hz, 4H); 7,43 (m, 2H); 7,49 (d, J=8,8 Hz, 4H); 7,69 (t, J=1,7 Hz, 1H); 7,76 (dt, J=9,4; 1,7 Hz, 1H); 8,50 (d, J=8,1 Hz, 1H); <u>Spectre de masse</u> : ES m/z = 707 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 705 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 18,2 (c=0,5976, DMSO) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 50,99%- H: 4,14%- N: 7,93%- S: 4,54% Mesurée: C: 50,75%- H: 4,48%- N: 7,92%- S: 4,39% |

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer l'activité vis-à-vis des récepteurs humains aux cannabinoïdes de type CB1. L'efficacité des composés de formule (I) a été déterminée dans un test fonctionnel mesurant l'activité des récepteurs aux cannabinoïdes CB1 (test de l'AMP cyclique intracellulaire). Le test de détection de l'AMP cyclique intracellulaire dans les cellules U373MG exprimant naturellement le récepteur CB1 humain, a été effectué comme décrit dans la référence: Bouaboula et al., 1995, J. Biol. Chem.

270:13973-13980. Le kit *HTRF cAMP Dynamic Kit* de CisBio a été utilisé pour la quantification de l'AMP cyclique intracellulaire. Dans ce test, les  $CI_{50}$  sont comprises entre 0,001  $\mu$ M et 2  $\mu$ M.

Par exemple, les composés n° 1, 3, 4, 6, 12, 36, 56, 68, 70 et 79 ont montré des  $CI_{50}$  respectivement de 0,043 ; 0,009 ; 0,284 ; 0,020 ; 0,009 ; 0,952 ; 0,041 ; 0,024 ; 0,031 et 0,070  $\mu$ M.

- 5 D'autres essais consistant à mesurer l'activité *in vivo* des composés de l'invention ont été effectués. Leur activité antagoniste a été montrée au moyen du modèle d'hypothermie induite par un agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB (CP55,940 racémique (1RS, 3RS, 4RS)-3-[hydroxy-2-(1,1-diméthylheptyl)phényl]-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexane-1-ol) à une dose de 1,25mg/kg) chez la souris, selon la méthode décrite par Pertwee R.G. dans Marijuana 84, Harvey
- 10 D.J. eds, Oxford IRL Press, 263-277 (1985). Au temps 0 min, la température rectale des souris mâles CD1 est mesurée avant l'injection du produit à tester. A 30 minutes, une nouvelle mesure de la température rectale des souris est effectuée et l'agoniste CP55,940 racémique (1RS, 3RS, 4RS-3-[hydroxy-2-(1,1-diméthylheptyl)phényl]-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexane-1-ol) (1,25 mg/kg i.p. en crémosphor 10%) est administré. A 90 minutes, la température rectale est de nouveau
- 15 mesurée. Les résultats sont exprimés en % par rapport au lot témoin injecté avec le CP 55 940. (température minimale) et au lot véhicule sans traitement avec le CP55940 (température maximale). Par exemple, les composés n° 1, 38, 55 et 57 ont montré des pourcentages d'inhibition de la baisse de température induite par l'agoniste respectivement de 5%, 17%, 28% et 21% à 3mg/kg po.
- 20 Leur activité antagoniste a également été montrée au moyen du modèle de l'inhibition du transit gastrointestinal induit par le CP55,940 racémique (1RS, 3RS, 4RS-3-[hydroxy-2-(1,1-diméthylheptyl)phényl]-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexane-1-ol) chez la souris, selon la méthode décrite par Rinaldi-Carmona et al., J.Pharmacol.Exp.Ther. 2004, 310, 905-914. En bref, des souris mâles CD1 reçoivent le produit à tester *per os* 30 minutes ou 2 heures avant l'administration de
- 25 l'agoniste CP55,940 racémique (1RS, 3RS, 4RS-3-[hydroxy-2-(1,1-diméthylheptyl)phényl]-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexane-1-ol) (0,15 mg/kg ip en crémosphore 10%). Après encore 30 minutes, les animaux reçoivent un bolus de charbon *po*. Trente minutes plus tard, les animaux sont euthanasiés ( $CO_2/O_2$ ) et l'intestin est disséqué. La progression du bolus de charbon dans l'intestin est exprimée en pourcentage de la longueur totale de l'intestin.
- 30 Par exemple, les composés n° 1, 3, 16, 55, 57 et 68 ont montré des pourcentages d'inhibition à 1mg/kg respectivement de 39,2%, 49%, 18%, 74%, 78% et 7% à 3 heures après l'administration du produit.

En conséquence, les composés de l'invention de formule (I) sont des antagonistes des récepteurs

aux cannabinoïdes de type CB1 *in vitro* et *in vivo*. Certains composés sont actifs *in vivo* à la fois sur le test d'hypothermie et de transit, et certains composés montrent des activités dissociées entre le test d'hypothermie et de transit.

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement ou la  
5 prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB1.

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, les troubles déficit de l'attention et de  
10 l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique et les troubles de sevrage. Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des  
15 maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le cancer de la peau et la protection de la peau.

20 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des troubles cognitifs liés aux démences séniles, à la maladie d'Alzheimer, à la schizophrénie et aux maladies neurodégénératives, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance.

25 De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques,  
30 les douleurs chroniques et les douleurs d'origine inflammatoire.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment pour le traitement de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non  
35 insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le traitement de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires.

De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose, de la fibrose hépatique, de la stéatohépatite et de la stéatose hépatique, 5 quelle que soit l'étiologie de ces affections : en particulier virus, alcool, médicament, produit chimique, maladie auto-immune, obésité, diabète, maladie métabolique congénitale, (hémochromatose, déficit en alpha-1 antitrypsine, maladie de Wilson, etc...), de la cirrhose chronique du foie, des fibroses, de la stéatohépatite non alcoolique (NASH), de l'asthme, des 10 maladies pulmonaires chronique obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier auto-immunes et neuroinflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires 15 cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse, pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré, pour le traitement de l'ostéoporose et l'apnée du sommeil.

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le 20 traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, dudit composé, ainsi qu'au moins un 25 excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, 30 intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques pour le traitement des troubles ou des maladies cités ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou 35 suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire,

intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

5           A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

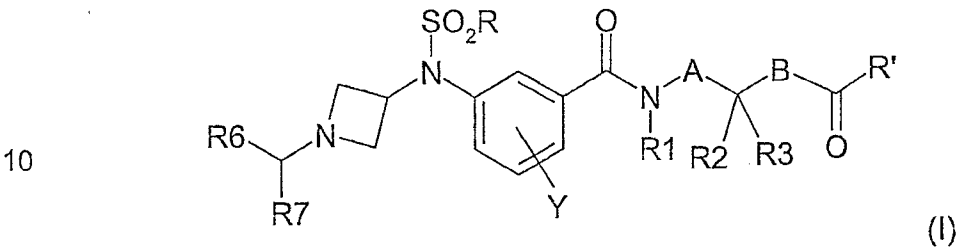
|    |                               |           |
|----|-------------------------------|-----------|
|    | Composé selon l'invention     | 50,0 mg   |
|    | Mannitol                      | 223,75 mg |
|    | Croscarmellose sodique        | 6,0 mg    |
| 10 | Amidon de maïs                | 15,0 mg   |
|    | Hydroxypropyl-méthylcellulose | 2,25 mg   |
|    | Stéarate de magnésium         | 3,0 mg    |

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le  
15 dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement  
20 acceptables.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I)



dans laquelle :

- 15 R représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle;  
R' représente un groupe NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;
- A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un ou deux atomes de carbone, ces atomes de carbones étant substitués par un ou plusieurs hydrogènes, groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le ou les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
- 20 groupes hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;  
A+B représentent au maximum deux carbones ;
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
- 25 hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;
- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle du type azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azepane, pipérazine, homopipérazine, morpholine, thiomorpholine, thiomorpholine S-oxyde, thiomorpholine S-dioxyde, cet hétérocycle étant
- 30 éventuellement substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou cyano;
- Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,
- 35 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub> ou cyano ;
- R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe allyle, un groupe phényle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes O-méthyle ;
- p représente un nombre entier choisi parmi 0, 1 ou 2 ;
- 40 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- R' est un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;  
R représente un méthyle ;  
A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un -CH<sub>2</sub>- ;
- 5 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ;  
R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;  
R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un méthyle ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une morpholine ;
- 10 R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou cyano en position para ;  
R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;  
Y représente un hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un
- 15 cyano ; un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;  
sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ou de mélanges de ces formes ;  
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- R' est un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;
- 20 R représente un méthyle ;  
A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un -CH<sub>2</sub>- ;  
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ;  
R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;
- 25 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un méthyle ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une morpholine ;  
R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent chacun un groupe phényle substitué par un atome de chlore, fluor, brome, un groupe Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> en position para ;  
R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- 30 Y représente un hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un cyano ; un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;  
sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ou de mélanges de ces formes ;  
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

- 35 R' est un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;  
R représente un méthyle ;

A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un -CH<sub>2</sub>- ;

R1 représente un atome d'hydrogène ;

R2 et R3 représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;

5 R4 et R5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un méthyle ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une morpholine ;

R6 et R7 représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou cyano en position para ;

10 R8 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

Y représente un atome d'hydrogène, de chlore, fluor, brome, un groupe Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ou de mélanges de ces formes ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

15 R' est un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R représente un méthyle ;

A et B, s'ils sont présents, représentent indépendamment l'un de l'autre, un -CH<sub>2</sub>- ;

R1 représente un atome d'hydrogène ;

R2 et R3 représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ;

20 R4 et R5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un méthyle ou forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une morpholine ;

R6 et R7 représentent chacun un groupe phényle substitué par un atome de chlore, fluor, brome, un groupe Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> en position para ;

25 R8 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

Y représente un atome d'hydrogène, de chlore, fluor, brome, un groupe Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ou de mélanges de ces formes ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-carbamoylméthyl-5-fluoro-benzamide

- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-5-fluoro-benzamide,
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((R)-1-carbamoyl-éthyl)-5-fluoro-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((R)-1-carbamoyl-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-carbamoyl-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-méthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-3-méthyl-butyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-méthyl-propyl)-5-fluoro-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-éthyl)-5-fluoro-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-fluoro-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(méthylcarbamoyl-méthyl)-benzamide
- 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(carbamoyl-

méthyl)-benzamide

Ester tert-butylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-propionique

Ester tert-butylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino-acétique

Ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-butyrique

Ester tert-butylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-éthyl)-5-méthoxy-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-diméthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide

Ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-butyrique

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique et son sel de sodium

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-N-((S)-1-méthylcarbamoyl-éthyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-hydroxy-propyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-(3-carbamoyl-propyl)-5-fluoro-benzamide

Acide [3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoylamino]-acétique

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-2-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-2-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-6-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-6-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-6-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-6-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-4-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-carbamoylmethyl-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-méthyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-

carbamoyl-ethyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-chloro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-bromo-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-carbamoylmethyl-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-cyano-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-cyano-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propyl)-5-cyano-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-methylcarbamoyl-ethyl)-5-cyano-benzamide

3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-carbamoyl-2-hydroxy-ethyl)-5-cyano-benzamide

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-6-fluoro-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique.

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthyl-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique.

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-chloro-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique.

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-bromo-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-3-trifluorométhyl-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique

Acide (S)-2-[3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-cyano-benzoylamino]-propionique et son sel de l'acide trifluoroacétique

3-({1-[Bis-(4-bromo-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-*N*-((S)-1-

72

carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-cyano-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

Ester méthylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique

3-({1-[Bis-(4-méthyl-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-fluoro-benzamide

3-({1-[Bis-(4-bromo-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-méthylcarbamoyl-ethyl)-5-fluoro-benzamide

Acide (S)-2-[3-({1-[Bis-(4-bromo-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique

Ester éthylique de l'acide (S)-2-[3-({1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoylamino]-propionique

3-({1-[Bis-(4-trifluorométhoxy-phenyl)-methyl]-azetidin-3-yl}-methanesulfonyl-amino)-N-((S)-1-carbamoyl-propyl)-5-fluoro-benzamide

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

7. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6.

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de  
5 formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6.

9. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des désordres

psychiatriques, de la dépendance et du sevrage à une substance, du sevrage tabagique, des troubles cognitifs et de l'attention et des maladies neurodégénératives aiguës et chroniques.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des troubles du  
5 métabolisme, des troubles de l'appétence, des troubles de l'appétit, de l'obésité, du diabète, du syndrome métabolique, de la dyslipidémie, de l'apnée du sommeil.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention de la douleur, de la douleur neuropathique, des douleurs neuropathiques induites par les anticancéreux.

10 12. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des troubles gastro-intestinaux, des vomissements, de l'ulcère, des troubles diarrhéiques, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, des maladies du foie, de la cirrhose chronique du foie,  
15 des fibroses, de la stéatohépatite non alcoolique (NASH), de la stéatohépatite et de la stéatose hépatique, quelle que soit l'étiologie de ces affections (alcool, médicament, produit chimique, maladie auto-immune, obésité, diabète, maladie métabolique congénitale).

13. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des maladies du système  
20 immunitaire, de l'arthrite rhumatoïde, de la démyélinisation, de la sclérose en plaques, des maladies inflammatoires.

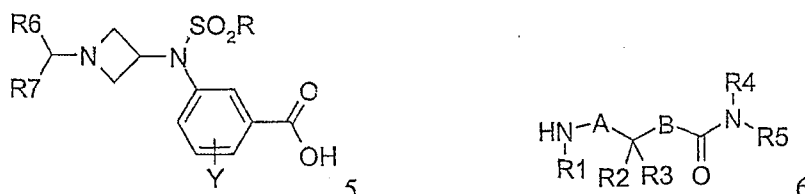
14. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention de la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, de la schizophrénie, des troubles cognitifs associés à la schizophrénie,  
25 au diabète, à l'obésité, au syndrome métabolique.

15. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention de l'asthme, des maladies pulmonaires chronique obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité.

30 16. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux, du syndrome de

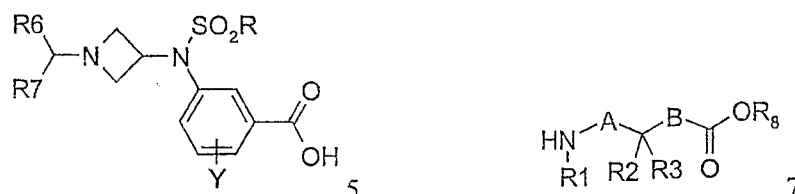
Guillain-Barré, de l'ostéoporose et l'apnée du sommeil et pour la chimiothérapie anticancéreuse.

17. Procédé de préparation de composés de formule (I) pour lesquels R' est NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>



un dérivé acide 5 et un dérivé aminé 6 sont mis en réaction dans un solvant inerte ; en présence d'un agent de couplage et éventuellement d'un additif évitant la racémisation, on isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition à un acide.

18. Procédé de préparation de composés de formule (I) pour lesquels R' est OR<sup>8</sup>



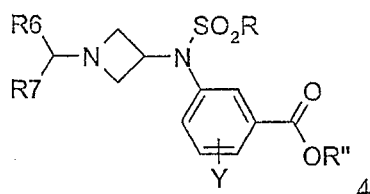
un dérivé acide 5 et un dérivé aminé 7 sont mis en réaction dans un solvant inerte ; en présence d'un agent de couplage et éventuellement d'un additif évitant la racémisation, on isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition à un acide.

19. Procédé de préparation de composés de formule (I) pour lesquels R' est OR<sup>8</sup> et R<sup>8</sup> est H, par hydrolyse de la fonction OR<sup>8</sup> où R<sup>8</sup> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe allyle, un groupe phényle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes O-méthyle ; on isole le produit ainsi hydrolysé et on le transforme éventuellement en sel d'addition à une base.

20. Procédé de préparation de composés de formule (I) pour lesquels R' est NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, à partir d'un composé de formule (I) pour lesquels R' est OR<sup>8</sup> et R<sup>8</sup> est H et un dérivé aminé HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> sont mis en réaction dans un solvant inerte ; en présence d'un agent de couplage et éventuellement d'un additif évitant la racémisation, on isole le produit et le transforme éventuellement en sel d'addition à un acide.

21. Procédé de préparation de composés de formule 5 pour lesquels Y, R, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> sont tels que définis dans la revendication 1 par hydrolyse de la fonction ester des composés de formule 4 pour lesquels Y, R, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> sont tels que définis dans la revendication 1 et R'' est un groupe (C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe allyle, un groupe phényle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes O-méthyle



## 22. Intermédiaires de synthèse de composés de formule (I)

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-bromo-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-bromo-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-trifluorométhyl-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-trifluorométhyl-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-méthoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-méthoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-méthyl-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-méthyl-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-cyano-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-cyano-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-trifluorométhoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-

méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-trifluorométhoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-2-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-2-fluoro-benzoïque

Ester éthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-4-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-4-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-6-fluoro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-6-fluoro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthoxy-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthoxy-benzoïque

Ester Allylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthyl-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-méthyl-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-chloro-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-chloro-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-bromo-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-bromo-benzoïque

Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-trifluorométhyl-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-trifluorométhyl-benzoïque

80.

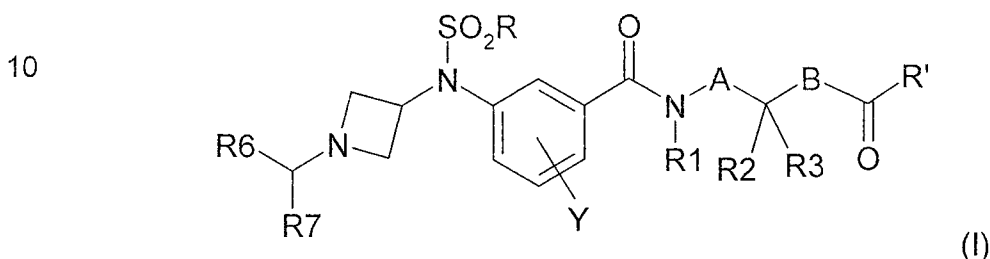
Ester méthylique de l'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-cyano-benzoïque

Acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-cyano-benzoïque

## DERIVADOS DE AZETIDINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención se refiere a los derivados de azetidinas, a su preparación y a su aplicación en terapéutica en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican a los receptores de los cannabinoides CB1.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I)



en la que :

- R representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;
- 20 R' representa un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;
- A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, uno o dos átomos de carbono, estando estos átomos de carbono sustituidos con uno o varios hidrógenos, grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; estando el o los grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;
- 25 A+B representan como máximo dos carbonos ;
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;
- R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;
- 30 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de tipo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepán, piperacina, homopiperacina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S-dióxido, estando este heterociclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;
- 35 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciano ;
- Y representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub> o ciano ;
- 40 R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un

grupo alilo, un grupo fenilalquilo( $C_1-C_6$ ), estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos O-metilo,

p representa un número entero elegido entre 0, 1 ó 2 ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un primer grupo de  
10 compuestos está constituido de los compuestos para los cuales :

R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R representa un metilo ;

A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno;

- 15 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ); estando el grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxí ;  
representando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un metilo o forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les porta, una morfolina ;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos

- 20 o grupos elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), haloalquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi( $C_1-C_6$ ) o ciano en posición para ;

R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) ;

Y representa un hidrógeno, un halógeno, un grupo alcoxi( $C_1-C_6$ ) ; un grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) ; un ciano; un grupo haloalquilo( $C_1-C_6$ ) ;

- 25 en forma de enantiómeros o de diaestereoisómeros o de mezclas de estas formas ;  
en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo grupo de compuestos está constituido de los compuestos para los cuales :

R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

- 30 R representa un metilo ;

A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ); estando el grupo alquilo( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxí ;

- 35 representando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un metilo o forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les porta, una morfolina ;

R6 y R7 representan cada uno un grupo fenilo sustituido con un átomo de cloro, flúor, bromo, un grupo Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> en posición para ;

R8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

- Y representa un hidrógeno, un halógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; un ciano; un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;  
5 en forma de enantiómeros o de diaestéreoisómeros o de mezclas de estas formas ;  
en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido de los compuestos para los cuales :

- 10 R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R representa un metilo ;

A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;

R1 representa un átomo de hidrógeno;

- R2 y R3 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  
15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo ;

representando R4 y R5 independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un metilo o forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les porta, una morfolina,

R6 y R7 representan cada uno un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

- 20 haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciano en posición para ;

R8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

Y representa un átomo de hidrógeno, de cloro, flúor, bromo, un grupo Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>,

en forma de enantiómeros o de diaestéreoisómeros o de mezclas de estas formas ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

- 25 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un cuarto grupo de compuestos está constituido de los compuestos para los cuales :

R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R representa un metilo ;

A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;

- 30 R1 representa un átomo de hidrógeno;

R2 y R3 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo ;

representando R4 y R5 independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un metilo o forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les porta, una morfolina ;

- 35 R6 y R7 representan cada uno un grupo fenilo sustituido con un átomo de cloro, flúor, bromo, un grupo Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> en posición para ;

R8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

Y representa un átomo de hidrógeno, de cloro, flúor, bromo, un grupo Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>,

en forma de enantiómeros o de diaestéreoisómeros o de mezclas de estas formas ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

5 En el marco de la presente invención, se entiende por :

- un halógeno : un flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) : un grupo alifático saturado cíclico, ramificado o lineal que puede estar sustituido opcionalmente con un grupo alquilo cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, hexilo,
- 10 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, etc ;
- un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) : un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como se ha definido anteriormente en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un átomo de halógeno. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub> ;
- un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) : un grupo -O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el que el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es tal
- 15 como se ha definido anteriormente.
- un grupo haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) : un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- en el que el grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) es tal como se ha definido anteriormente.
- un grupo alilo es un CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de ácidos o de sales. Dichas

20 sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos aceptables farmacéuticamente, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de

25 solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes ; la nomenclatura utilizada corresponde a la nomenclatura IUPAC.

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-carbamoilmetil-5-fluoro-benzamida

SS

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida,

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((R)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((R)-1-carbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-(2-carbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-(metilcarbamoil-metil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-(carbamoil-metil)-

benzamida

Éster terc-butilico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico

Éster terc-butilico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino-acético

Ester terc-butilico del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-butírico

Éster terc-butilico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-propiónico

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-5-metoxi-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-dimetilcarbamoil-etil)-benzamida

Ester terc-butilico del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-butírico

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-propiónico y su sal de sodio

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-N-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((1S,2R)-1-carbamoil-2-hidroxi-propil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-(3-carbamoil-propil)-5-fluoro-benzamida

Ácido [3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-acético

87

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-2-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-2-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-6-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-6-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-6-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-6-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-4-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-carbamoilmetil-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-

88

5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-carbamoilmetil-5-trifluorofluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-ciano-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-ciano-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-ciano-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-ciano-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-ciano-benzamida

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-6-fluorobenzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metilbenzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-clorobenzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-bromobenzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-3-trifluorometilbenzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-cianobenzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-

5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-ciano-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

Éster metílico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-propiónico

3-({1-[bis-(4-metil-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-propiónico

Éster etílico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-propiónico

3-({1-[bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-fluoro-benzamida

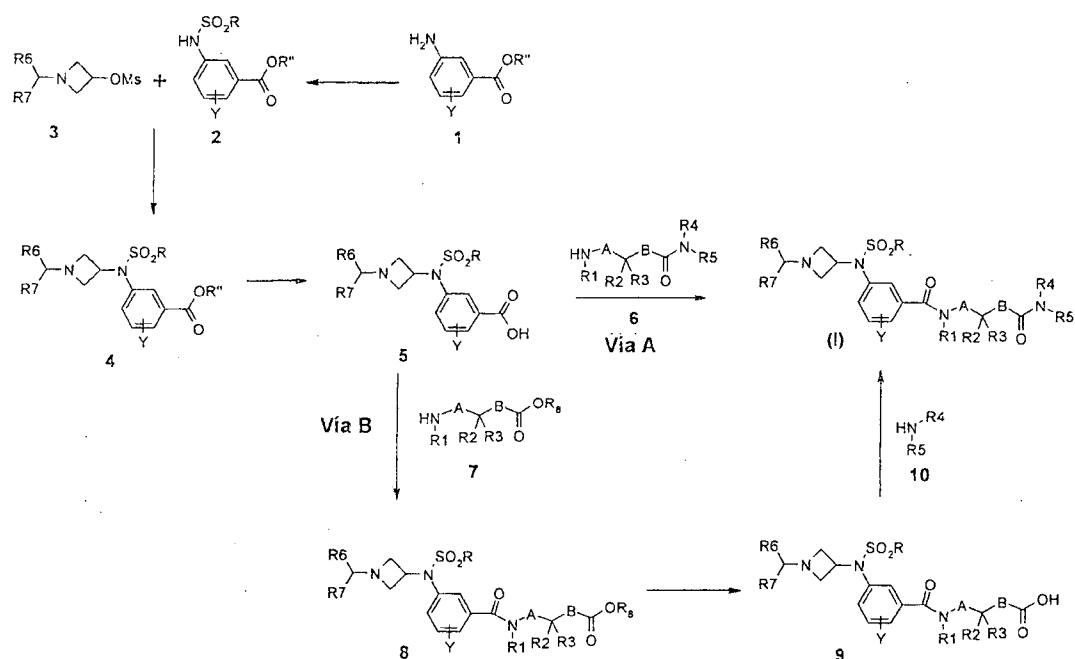
sus isómeros ópticos y sus sales aceptables farmacéuticamente.

La presente invención tiene igualmente como objeto la utilización de los compuestos de la invención de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de las enfermedades en las que está implicado el receptor CB1.

- 5 La presente invención tiene igualmente como objeto la utilización de los compuestos de la invención de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de los trastornos psiquiátricos, dependencia o deshabituación a una sustancia, deshabituación tabáquica, trastornos cognitivos y de la atención y enfermedades

neurodegenerativas agudas y crónicas del metabolismo, trastornos de la apetencia, trastornos del apetito, obesidad, diabetes (de tipo I y/o II), síndrome metabólico, dislipidemia, apnea del sueño ; dolor, dolor neuropático, dolores neuropáticos inducidos por los agentes anticancerosos ; trastornos gastro-intestinales, vómitos, úlcera, trastornos diarreicos, trastornos de la vesícula, 5 urinarios, trastornos de origen endocrino, trastornos cardio-vasculares, hipotensión, choque hemorrágico, choque séptico, enfermedades hepáticas, cirrosis crónica de hígado, fibrosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis y esteatosis hepática, cualquiera que sea la etiología de estas afecciones (alcohol, medicamento, producto químico, enfermedad auto-inmune, obesidad, diabetes, enfermedad metabólica congénita) ; enfermedades del sistema inmunitario, 10 artritis reumatoide, desmielinización, esclerosis en placas, enfermedades inflamatorias ; enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, esquizofrenia, trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia, a la diabetes, a la obesidad, al síndrome metabólico ; al asma, enfermedades pulmonares crónicas obstructivas, síndrome de Raynaud, glaucoma, trastornos de la fertilidad ; enfermedades infecciosas y virales tales como las encefalitis, accidentes vasculares cerebrales, 15 síndrome de Guillain-Barré, osteoporosis y apnea del suelo y para la quimioterapia anticancerosa ;trastornos asociados a los tratamientos antipsicóticos (ganancia de peso, trastorno del metabolismo).

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento descrito en el esquema 1 :



Esquema 1

La mesilación del compuesto 1 en derivado 2 puede hacerse según los métodos conocidos por el experto en la técnica o bien descritos en T.W. GREENE, Protective Group in Organic Synthesis, tercera edición. Esta reacción se puede realizar en un disolvente clorado tal como diclorometano en presencia de una base tal como piridina y de un derivado mesilato tal como

5 cloruro de mesilo a una temperatura comprendida entre -10°C y 40°C.

Los derivados 1 son comerciales o sintetizados, según los métodos conocidos por el experto en la técnica, a partir de los precursores comerciales adecuados, R'' representa un grupo R8 con la excepción del átomo de hidrógeno.

El derivado 4 es accesible por reacción del mesilato 2 con la azetidina 3. Esta etapa se

10 efectúa preferentemente bajo atmósfera inerte, en un disolvente inerte tal como 4-metil-2-pentanona en presencia de una base mineral como carbonato de potasio a reflujo de la mezcla de reacción.

La síntesis de la azetidina 3 se describe en la solicitud de patente WO01064634.

La hidrólisis del éster 4 en ácido 5 se efectúa según los métodos conocidos por el experto

15 en la técnica y, más precisamente, en una mezcla de disolventes polares tales como tetrahidrofurano y agua en presencia de una base tal como hidróxido de litio hidratado a una temperatura cercana a 20°C.

La formación de los compuestos de fórmula (I) puede hacerse, según la vía A, por reacción entre el ácido 5 y un derivado aminado 6. Esta reacción puede efectuarse en un

20 disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, un disolvente clorado (diclorometano, por ejemplo), en presencia o no de una base tal como una trialkilamina (triethylamina, por ejemplo), de un agente de acoplamiento tal como hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en presencia o ausencia de un aditivo que evite cualquier racemización tal como 1-hidroxibenzotriazol y en presencia o no de un agente que favorezca la síntesis peptídica mediante

25 la formación de un anhídrido mixto tal como isobutilcloroformato, a una temperatura comprendida entre -20 °C y la temperatura de ebullición del disolvente. Esta reacción puede efectuarse igualmente en un disolvente inerte, en presencia de una agente de acoplamiento y opcionalmente de un aditivo evitando la racemización, siendo el producto aislado opcionalmente transformado en sal de adición a un ácido.

30 Los derivados 6 son comerciales o sintetizados, según los métodos conocidos por el experto en la técnica, a partir de los precursores comerciales adecuados.

La formación de los compuestos de fórmula 8 puede hacerse, según la vía B, por reacción

entre el ácido 5 y un derivado aminado 7. Esta reacción puede efectuarse según las condiciones descritas anteriormente que permiten acceder a los compuestos de fórmula (I) a partir del ácido 5 y del derivado aminado 6.

Los derivados 7 son comerciales o sintetizados, según los métodos conocidos por el experto en la técnica, a partir de los precursores comerciales adecuados.

La hidrólisis del éster 8 en ácido 9 se efectúa según los métodos conocidos por el experto en la técnica.

La formación de los compuestos de fórmula (I) puede hacerse por reacción entre el ácido 9 y una amina 10. Esta reacción puede efectuarse según las condiciones descritas anteriormente que permiten acceder a los compuestos de fórmula (I) a partir del ácido 5 y del derivado aminado 6.

Los derivados 10 son comerciales o sintetizados, según los métodos conocidos por el experto en la técnica, a partir de los precursores comerciales adecuados.

Los compuestos de fórmula (I) pueden transformarse en otros compuestos de fórmula (I) por cambio de grupo CHR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> por desbenzhidrización por métodos conocidos por el experto en la materia seguida de una alquilación con un grupo CHXR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> en presencia de una base, siendo X un grupo saliente (por ejemplo un halógeno).

Los compuestos de fórmula (I) pueden purificarse por los métodos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.

Los enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por desdoblamiento de los racémicos, por ejemplo, por cromatografía en columna quiral según PIRKLE W.H. et al., *Asymmetric Synthesis*, vol. 1, Academic Press (1983) o por formación de sales o por síntesis a partir de los precursores quirales. Los diastereoisómeros pueden prepararse según los métodos clásicos conocidos (cristalización, cromatografía o a partir de los precursores quirales).

La presente invención se refiere igualmente al procedimiento de preparación de los intermedios.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente como objetivo los compuestos de fórmulas 4 y 5. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los intermedios útiles para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) se ilustran de manera no limitativa a continuación

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-metil-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-metil-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-ciano-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-ciano-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-2-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-2-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-4-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-4-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-6-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-6-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metoxi-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metoxi-benzoico

Éster alílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metil-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metil-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-cloro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-cloro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-bromo-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-bromo-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-trifluorometil-benzoico

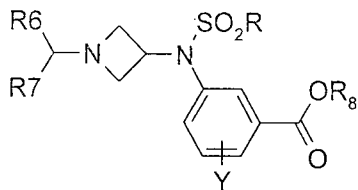
Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-trifluorometil-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-ciano-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-ciano-benzoico

Los compuestos de fórmulas 4 y 5 se han preparado en el estado de polvo o de aceite, en el estado de base. La tabla 1A reúne algunos datos fisicoquímicos de estos intermedios.

Tabla 1A



| R6                    | R7                    | Y   | R'' | RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|-----------------------|-----|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-Cl-Ph               | 4-Cl-Ph               | 5-F | Me  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2,75 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,38 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,44 (s, 1H) 4,80 (m, 1 H) 7,32 (d, J=8,7 Hz, 4 H) 7,38 (d, J=8,7 Hz, 4 H) 7,59 (dt, J=9,5, 2.1 Hz, 1 H) 7,69 (ddd,J=8,5, 2,1, 1,6 Hz, 1 H) 7,74 (s ancho, 1 H)                                        |
| 4-F-Ph                | 4-F-Ph                | 5-F | Me  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2,71 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,33 ( m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,41 (s, 1H) 4,76 (m, 1 H) 7,07 (t, J=8,9 Hz, 4 H) 7,37 (dd, J=8,9, 5,6 Hz, 4 H) 7,56 (dt, J=9,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,67(ddd, J=7,8, 2,0, 1,4 Hz, 1 H) 7,70 (s ancho, 1 H)                                 |
| 4-F-Ph                | 4-F-Ph                | 5-F | H   | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) : 3,02 (m, 3 H) 3,39 - 3,57 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,72 - 4,36 (m, 2 H) 5,00 - 5,40 (m, 1 H) 5,80 - 6,10 (m, 1 H) 6,90 - 7,80 (m, 11 H) 12,00 - 12,67 (m, 1 H) 13,56 (m, 1 H)                                                                       |
| 4-Br-Ph               | 4-Br-Ph               | 5-F | Et  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,73 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,35 (m, 2 H) 4,34 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,40 (s, 1 H) 4,76 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,7 Hz, 4 H) 7,45 (d, J=8,7 Hz, 4 H) 7,56 (dt, J=9,5, 2,3 Hz, 1 H) 7,66 (ddd, J=8,8, 2,3, 1,1 Hz, 1 H) 7,70 (s ancho, 1 H)    |
| 4-Br-Ph               | 4-Br-Ph               | 5-F | H   | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2,73 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,34 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 4,40 (s, 1 H) 4,75 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,5 Hz, 4 H) 7,44 (d, J=8,5 Hz, 4 H) 7,47 (m parcialmente enmascarado, 1H) 7,62 (d ancho J=9,0 Hz, 1 H) 7,68 (s ancho, 1 H) 12,95 (m extendido, 1 H) |
| 4-CF <sub>3</sub> -Ph | 4-CF <sub>3</sub> -Ph | 5-F | Et  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,81 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,41 (m, 2 H) 4,34 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,69 (s, 1 H) 4,81 (m, 1 H) 7,57 (dt, J=9,5, 2,2 Hz, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 9 H) 7,71(s ancho, 1 H)                                                                    |
| 4-CF <sub>3</sub> -Ph | 4-CF <sub>3</sub> -Ph | 5-F | H   | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2,81 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,40 (m, 2 H) 4,68 (s, 1 H) 4,81 (m, 1H) 7,51 (dt, J=9,5, 2,3 Hz, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 9 H) 7,71 (s ancho, 1 H) 13,39 (m extendido, 1 H)                                                                                           |

97

|                        |                        |     |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|------------------------|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-OCH <sub>3</sub> -Ph | 4-OCH <sub>3</sub> -Ph | 5-F | Et | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,67 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,31 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,67 (s, 6 H) 4,22 (s, 1 H) 4,34 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,73 (m, 1 H) 6,79 (d, J=8,8 Hz, 4 H) 7,23 (d, J=8,8 Hz, 4 H) 7,56 (dt, J=9,5, 2,3 Hz, 1 H) 7,66 (ddd, J=8,6, 2,3, 1,6 Hz, 1 H) 7,70 (s ancho, 1 H)                  |
| 4-OCH <sub>3</sub> -Ph | 4-OCH <sub>3</sub> -Ph | 5-F | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2,66 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,18 - 3,34 (m parcialmente enmascarado, 2H) 3,67 (s, 6 H) 4,20 (s, 1 H) 4,71 (m, 1 H) 6,79 (d, J=8,8 Hz, 4 H) 7,22 (d, J=8,8 Hz, 4 H) 7,43 (d ancho, J=9,5 Hz, 1 H) 7,60 (d ancho, J=9,0 Hz, 1 H) 7,66 (s ancho, 1 H) 13,52 (m extendido, 1 H)                                         |
| 4-CH <sub>3</sub> -Ph  | 4-CH <sub>3</sub> -Ph  | 5-F | Me | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2,20 (s, 6 H) 2,67 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,32 (m, 2 H) 3,87 (s, 3H) 4,24 (s, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 7,03 (d, J=8,1 Hz, 4 H) 7,20 (d, J=8,1 Hz, 4 H) 7,55 (dt, J=9,6, 2,2 Hz, 1 H) 7,67 (ddd, J=8,0, 2,2, 1,7 Hz, 1 H) 7,70 (s ancho, 1 H)                                                                              |
| 4-CH <sub>3</sub> -Ph  | 4-CH <sub>3</sub> -Ph  | 5-F | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2,20 (s, 6 H) 2,68 (m, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,32 (m, 2 H) 4,24 (s, 1H) 4,73 (m, 1 H) 7,03 (d, J=8,1 Hz, 4 H) 7,20 (d, J=8,1 Hz, 4 H) 7,50 (dt, J=9,5, 2,3 Hz, 1 H) 7,62 (ddd, J=8,8, 2,3, 1,5 Hz, 1 H) 7,68 (s ancho, 1 H) 13,52 (m extendido, 1 H)                                                                   |
| 4-CN-Ph                | 4-CN-Ph                | 5-F | Et | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,78 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,38 (m, 2 H) 4,34 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,68 (s, 1 H) 4,80 (m, 1 H) 7,56 (m parcialmente enmascarado, 1 H) 7,58 (d, J=8,5 Hz, 4H) 7,66 (d ancho, J=8,8 Hz, 1 H) 7,70 (s ancho, 1 H) 7,74 (d, J=8,5 Hz, 4 H)                                                       |
| 4-CN-Ph                | 4-CN-Ph                | 5-F | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) después de adición de una gota de ácido trifluoroacético deuterado CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D-d) 3,03 (s, 3 H) 4,07 (m, 2 H) 4,24 (m, 2 H) 5,15 (m, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 7,53 (dt, J=9,3, 2,3 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,7 Hz, 4 H) 7,68 (ddd, J=8,7, 2,3, 1,5 Hz, 1 H) 7,78 (s ancho, 1 H) 7,88 (d, J=8,7 Hz, 4 H) |
| 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 5-F | Me | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2,76 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,36 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,53 (s, 1H) 4,78 (m, 1 H) 7,26 (d ancho, J=8,8 Hz, 4 H) 7,49 (d, J=8,8 Hz, 4 H) 7,56 (dt, J=9,5, 2,3 Hz, 1 H) 7,67 (ddd, J=8,6, 2,5, 1,3 Hz, 1 H) 7,71 (s ancho, 1 H)                                                                                      |
| 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 5-F | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2,76 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,36 (m, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 4,77 (m, 1H) 7,26 (d ancho, J=8,8 Hz, 4H) 7,49 (d, J=8,8 Hz, 4 H) 7,51 (m parcialmente enmascarado, 1 H) 7,63 (ddd, J=8,7, 2,6, 1,3 Hz, 1 H) 7,70 (s ancho, 1 H) 13,53 (m extendido, 1 H)                                                                   |

|         |         |                    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|---------|--------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 2-F                | Me    | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 7,96-7,90 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 8H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,37-3,32 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,67-2,63(m, 2H)                                                                                                                        |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 2-F                | H     | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) para este lote, todas las señales son anchas con : 3,06 - 4,27 (m, 4H) 3,13 (s, 3 H) 4,80 - 6,18 (m, 2 H) 7,26 - 7,86 (m, 10 H) 7,94 (m, 1 H) 12,37 - 13,89 (m, 1H)                                                                                                                                    |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 4-F                | Et    | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 8,07-8,02 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,51 (t, J= 9,7, 1H), 7,34-7,27 (m, 8H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 3H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,74-2,66 (m, 2H), 1,33 (t, J= 7,1, 3H)                                                                                                       |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 4-F                | H     | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) con : 2,62 - 4,36 (m, 4H) 3,12 (s, 3 H) 4,65 - 6,28 (m, 2 H) 7,12 - 7,77 (m, 9 H) 8,06 (m, 2 H) 12,23 - 14,18 (m, 1H)                                                                                                                                                                                  |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F                | Me    | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 7,79-7,76 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 9H), 4,76-4,72 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,33-3,29 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (t, J= 7,4, 2H).                                                                                                                                      |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F                | H     | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm): 2,74 - 4,29 (m, 4H) 3,01 (s, 3 H) 4,75 - 6,30 (m, 2 H) 7,23 - 8,11 (m, 11 H) 11,79 - 14,10 (m, 1 H)                                                                                                                                                                                                   |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-OCH <sub>3</sub> | Me    | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2,70 (m, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 3,33 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,86 (s, 3H) 4,42 (s, 1 H) 4,76 (m, 1 H) 7,16 (t, J=2,3 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,5 Hz, 4 H) 7,37 (d, J=8,5 Hz, 4 H) 7,40 (t, J=2,3 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=2,3 Hz, 1 H)                                                                               |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-OCH <sub>3</sub> | H     | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2,71 (m, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,41 (s, 1 H) 4,75 (m, 1 H) 7,09 (s ancho, 1 H) 7,31 (d, J=8,6 Hz, 4 H) 7,36 (d, J=8,6 Hz, 4 H) 7,39 (dd, J=2,4, 1,5 Hz, 1 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 13,20 (m extendido, 1 H)                                            |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CH <sub>3</sub>  | Alilo | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 8H), 6,09-5,97 (m, 1H), 5,38 (d, J= 17,2, 1H), 5,28 (d, J=10,5, 1H), 4,80 (d, J= 5,4, 2H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,33-3,29 (m, 2H, solapado con la señal de H <sub>2</sub> O), 2,95 (s, 3H), 2,69 (t, J= 7,5, 2H), 2,37 (s, 3H). |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CH <sub>3</sub>  | H     | 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) con : 2,38 (s, 3 H) 2,85 - 4,15 (m, 4 H) 2,99 (s, 3 H) 4,76 - 6,30 (m, 2 H) 7,20 - 7,83 (m, 11 H) 12,30 - 13,50 (m, 1 H)                                                                                                                                                                               |

|         |         |                   |    |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|---------|-------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl              | Me | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 7,88 (s, 1H), 7,80 (s,1H), 7,74 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 8H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,72 (t, J= 7,3, 2H).                              |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl              | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) para este lote, todas las señales son anchas con : 2,70 - 4,20 (m, 4H) 3,03 (s, 3 H) 4,70 - 6,13 (m, 2 H) 7,30 - 7,70 (m, 8 H) 7,75 (s, 1 H) 7,98 (s, 2 H) 12,24 - 14,00 (m, 1 H)                 |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | Me | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 8,00 (s, 1H), 7,86(s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 8H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,34-3,29 (m, 2H solapado con la señal de H2O), 2,99 (s, 3H), 2,72 (t, J= 7,4, 2H). |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2,72 - 4,30 (m, 4H) 3,03 (s, 3 H) 4,78 - 6,25 (m, 2 H) 7,29 - 7,71 (m, 8 H) 7,87 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 11,94 -14,11 (m, 1 H)                                                       |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Me | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 8,13-8,11 (m, 2H),7,99 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 8H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,35-3,31 (m,2H solapado con la señal de H2O), 3,01 (s, 3H), 2,75 (t, J= 7,2, 2H).           |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2,77 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,30 (m enmascarado, 2 H) 4,44 (m, 1 H) 4,87 (m, 1 H) 7,26 - 7,39 (m, 8 H) 7,96 (s, 1 H) 8,12 (s ancho, 2 H) 13,70 (m extendido, 1 H)                                 |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Me | 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): $\delta$ (ppm) = 8,28 (s, 1H), 8,13 (s,1H), 8,10 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 8H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,38-3,32 (m, 2H solapado con la señal de H2O), 3,01 (s, 3H), 2,72 (t, J= 7,4, 2H). |
| 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | H  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ (ppm) 2,70 - 4,35 (m, 4H) 3,05 (s, 3 H) 4,83 - 6,34 (m, 2 H) 7,28 - 7,72 (m, 8 H) 8,11 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 11,45 -13,35 (m, 1 H)                                                       |

Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo son para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los proporcionados en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la 5 invención.

**Ejemplo 1 : 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-benzamida (Compuesto N°1)**

A una disolución de 500 mg de ácido 3-[{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-

il}(metanosulfonil)amino]benzoico, 150 mg de hidrocloreto de L-alaninamida en 20 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se añaden sucesivamente 67 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 0,4 cm<sup>3</sup> de trietilamina y 228 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se deja con agitación durante una noche a una temperatura cercana a 20°C. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida el medio de reacción, el polvo blanco amarillento obtenido se disuelve en diclorometano. La fase orgánica se lava con agua. Después de decantar, la fase acuosa se extrae de nuevo con diclorometano. El producto bruto de la reacción, obtenido después de concentrar a sequedad bajo presión reducida las fases orgánicas, se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 30 g de sílice Merck (gradiente de elución : diclorometano/metanol 100/0 a 95/5). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un polvo blanco que se lava con éter etílico y se seca en estufa en vacío. Se obtienen así 430 mg de 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-benzamida en la forma de un sólido blanco.

Pf : 229°C

Espectro RMN 1H (300 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,34 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,26 – 3,38 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,73 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,39 (s ancho, 1H) ; 7,44 - 7,54 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,89 (m, 1H) ; 8,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H)

Espectro de masas : ES m/z=575 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), m/z=573 (MH<sup>+</sup>)

Análisis elemental:

Calculado: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57 %

Medido: C: 56,72%- H: 4,99%- N: 9,50%- S: 5,65 %

Poder rotatorio : α<sub>D</sub> = +10,3 +/- 0,6 (c=0,428, MeOH)

25

**Ejemplo 2 : 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-carbamoilmetil-5-fluoro-benzamida (Compuesto N°2)**

2a : Éster etílico del ácido 3-fluoro-5-metanosulfonilamino-benzoico

A una disolución de 4 g de éster etílico del ácido 5-amino-3-fluoro benzoico en 100 cm<sup>3</sup> de diclorometano agitada bajo atmósfera de argón, se añaden 2,65 cm<sup>3</sup> de piridina. El medio de reacción se enfría a una temperatura cercana a 0°C mediante un baño de hielo y se añade gota a gota una disolución de 1,78 cm<sup>3</sup> de cloruro de metano sulfonilo en 2 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Se deja que la disolución naranja obtenida vuelva a una temperatura cercana a 20°C y se agita a esta temperatura durante 20h. Después de añadir 40 cm<sup>3</sup> de agua destilada y 50 cm<sup>3</sup> de diclorometano, seguido de decantación, la fase orgánica se lava sucesivamente con 35 cm<sup>3</sup> de agua destilada y 40

cm<sup>3</sup> de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre vidrio sinterizado y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 5,8 g de un sólido naranja. El producto bruto de la reacción se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 400 g de sílice Merck (granulometría : 15-40 µm ; eluyente : diclorometano/metanol 98/2). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 5,09 g de éster etílico del ácido 3-fluoro-5-metanosulfonilamino-benzoico en la forma de un sólido blanco.

Espectro de masas : EI m/z=261 (M<sup>+</sup>, pico base), m/z=233 [(M - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sup>+</sup>], m/z=216 [(M - OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup>], m/z=182 [(M - SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>], m/z=138 [(m/z=182 - OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

10 2b : Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

A una suspensión de 3,7 g de metanosulfonato de 1-[bis(4-cloro-fenil)metil]azetidín-3-ilo, 3,5 g de éster etílico del ácido 3-fluoro-5-metanosulfonilamino-benzoico en 130 cm<sup>3</sup> de 4-metil-2-pentanona se añaden 3,97 g de carbonato de potasio. El medio de reacción se agita a reflujo durante 7 horas y se deja que vuelva a una temperatura cercana a 20°C durante 16 horas. A la suspensión crema obtenida se añaden 50 cm<sup>3</sup> de agua destilada y 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Después de 30 minutos de agitación seguida de decantación, la fase acuosa se extrae dos veces con 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con 80 cm<sup>3</sup> de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 7,2 g de un resto naranja. El producto bruto de la reacción se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 400 g de sílice Merck (granulometría : 15-40 µm ; gradiente de elución : diclorometano/metanol 98/2 a 95/5). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 4,03 g de éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico en la forma de un merengue blanco.

Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 2,98 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H) ; 4,43 (s, 1H) ; 4,77 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,56 (dt, J=9,8 ; 2,4 Hz, 1H) ; 7,66 (d ancho, J = 9,1 Hz, 1H) ; 7,70 (s ancho, 1H).

30 Espectro de masas : ES m/z=551 (MH<sup>+</sup>), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>, pico base)

2c : Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

A una disolución de 2,5 g de éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico en una mezcla constituida por 34 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 9 cm<sup>3</sup> de agua agitada bajo atmósfera de argón, se añaden en dos veces 0,222 g

de hidróxido de litio. El medio de reacción se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 24 horas. Después, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de una disolución acuosa saturada en hidrógenofosfato de sodio para llevar el pH a 5. La fase acuosa se extrae cuatro veces con 200 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un merengue que se recoge dos veces con 150 cm<sup>3</sup> de éter etílico. Después de concentrar bajo presión reducida, se obtienen 2,3 g de ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico en la forma de un sólido blanco.

Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 2,74 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 2,98 (s, 3H) ; 3,33 (m enmascarado, 2H) ; 4,43 (s, 1H) ; 4,76 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,51 (dt, J=9,4 ; 2,0 Hz, 1H) ; 7,64 (dt, J=8,9 ; 2,0 Hz, 1H) ; 7,70 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 13,25 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas : ES m/z=523 (MH<sup>+</sup>), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>, pico base)

15 2d : 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-carbamoilmetil-5-fluoro-benzamida (Compuesto N°2)

A una disolución de 0,4 g de ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico y 0,245 cm<sup>3</sup> de trietilamina en 5 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se añaden 0,115 cm<sup>3</sup> de isobutilcloroformato. Aparece un precipitado y el medio de reacción se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 30 minutos antes de añadir de una sola vez 0,101 g de glicinamida con 1 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. La suspensión blanca obtenida se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 20 horas. El medio de reacción se filtra sobre vidrio sinterizado lavando con 50 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. El filtrado se concentra a sequedad en vacío para proporcionar 0,55 g de un merengue amarillo que se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 70 g de sílice Merck (granulometría : 15-40 μm ; eluyente : diclorometano/metanol 98/2). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un merengue que se recoge con éter dietílico, se filtra y se seca en vacío a una temperatura cercana a 50°C. El sólido así obtenido se recoge con 20 cm<sup>3</sup> de pentano y se deja en pentano durante una noche. Después de filtrar, el producto se seca en vacío. Se obtienen 0,222 g de 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-carbamoilmetil-5-fluoro-benzamida en la forma de un sólido amarillento.

Pf : 154-156°C

Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,36 (m, 2H) ; 3,81 (d, J = 5,9 Hz, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,04 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ;

202

7,37 - 7,47 (m, 2H) ; 7,60 - 7,73 (m, 2H) ; 8,84 (t, J=5,9 Hz, 1H)

Espectro de masas : ES m/z=579 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

Análisis elemental:

Calculado: C: 53,89%- H: 4,35%- N: 9,67%- S: 5,53 %

5 Medido: C: 53,88%- H: 4,71%- N: 9,16%- S: 5,66 %

**Ejemplo 3 : 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida (Compuesto N°3)**

A una disolución de 0,35 g de ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico y 0,214 cm<sup>3</sup> de trietilamina en 5 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se añaden 0,1 cm<sup>3</sup> de isobutilcloroformato. El medio de reacción se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 1 hora 10 minutos antes de añadir de una sola vez 0,113 g de hidrocloreuro de L-alaninamida con 2 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. La suspensión blanca obtenida se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 48 horas. El medio de reacción se  
15 filtra sobre vidrio sinterizado lavando con tetrahidrofurano. El filtrado se concentra a sequedad en vacío para proporcionar 0,5 g de un merengue blanco que se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 70 g de sílice Merck (granulometría : 15-40 µm ; eluyente : diclorometano/metanol 97/3). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un merengue que se recoge con éter dietílico, se filtra y se seca en vacío a una  
20 temperatura cercana a 50°C para proporcionar 0,307 g de un sólido blanco. Éste se recrystaliza en caliente en una mezcla etanol/agua y se seca en vacío a una temperatura cercana a 45°C. Se obtienen así 0,213 g de 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida en forma de un sólido blanco.

Pf : 228-230°C

25 Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,33 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,24 - 3,43 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,34 - 4,48 (m, 2H) ; 4,72 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,99 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,39 - 7,45 (m, 2H) ; 7,67 (s ancho, 1H) ; 7,74 (d ancho, J = 8,8 Hz, 1H) ; 8,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H)

30 Espectro de masas : ES m/z=593 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=637 (MH<sup>+</sup> + HCO<sub>2</sub>H), m/z=591 (MH<sup>+</sup>, pico base)

Análisis elemental:

Calculado: C: 54,64%- H: 4,59%- N: 9,44%- S: 5,40 %

Medido: C: 54,09%- H: 4,66%- N: 9,34%- S: 5,43% - H<sub>2</sub>O : 1,71 %

35 Poder rotatorio : α<sub>D</sub> = +11,3 +/- 0,7 (c=0,365, MeOH)

**Ejemplo 4: 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((R)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida (Compuesto N°4)**

A una disolución de 0,35 g de ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico y 0,216 cm<sup>3</sup> de trietilamina en 7 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se añaden 0,1 cm<sup>3</sup> de isobutylcloroformato. Aparece un precipitado. El medio de reacción se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 1 hora 25 minutos antes de añadir de una sola vez 0,108 g de hidrocloreuro de D-alaninamida con 2 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. La suspensión blanca obtenida se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 24 horas. El medio de reacción se filtra sobre vidrio sinterizado lavando con tetrahidrofurano. El filtrado se concentra a sequedad en vacío para proporcionar 0,5 g de un merengue blanco que se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 70 g de sílice Merck (granulometría : 15-40 µm ; eluyente : diclorometano/metanol 97/3). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un merengue que se recoge con éter dietílico, se filtra y se seca en vacío a una temperatura cercana a 50°C para proporcionar un sólido. Éste se recrystaliza en caliente en una mezcla etanol/agua y se seca en vacío a una temperatura cercana a 45°C. Se obtienen así 0,095 g de 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((R)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida en forma de un sólido blanco.

Pf : 219-221°C

Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 4,35 - 4,45 (m, 2H) ; 4,73 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,99 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,39 - 7,45 (m, 2H) ; 7,68 (t, J = 1,7 Hz, 1H) ; 7,74 (dt, J=9,0 ; 1,7 Hz, 1H) ; 8,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H)

Espectro de masas : ES m/z=593 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

Análisis elemental:

Calculado: C: 54,64%- H: 4,59%- N: 9,44%- S: 5,40 %

Medido: C: 54,44%- H: 4,54%- N: 9,48%- S: 5,36% - H<sub>2</sub>O < 0,1%

Poder rotatorio : α<sub>D</sub> = - 23,3 +/- 0,7 (c=0,476, DMSO)

**Ejemplo 5 : 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((R)-1-carbamoil-etil)-benzamida (Compuesto N°5)**

A una disolución de 500 mg de ácido 3-({1-[bis(4-cloro-fenil)metil]azetidin-3-il}(metanosulfonil)amino)benzoico, 150 mg de hidrocloreuro de D-alaninamida en 20 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se añaden sucesivamente 67 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 0,4 cm<sup>3</sup> de trietilamina

y 228 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se deja con agitación durante una noche a una temperatura cercana a 20°C. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida el medio de reacción, el polvo blanco amarillento obtenido se disuelve con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua. Después de decantar, la fase acuosa se extrae de nuevo con diclorometano. El producto bruto de la reacción, obtenido después de concentrar a sequedad bajo presión reducida las fases orgánicas, se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 30 g de sílice Merck (gradiente de elución : diclorometano/metanol 100/0 a 95/5). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un producto que se lava con éter dietílico y se seca en estufa en vacío. Se obtienen así 220 mg de 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((R)-1-carbamoil-etil)-benzamida en la forma de cristales blancos.

Pf : 235°C

Espectro RMN <sup>1</sup>H (300 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,34 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,32 (m enmascarado, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,39 (s ancho, 1H) ; 7,45 - 7,54 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H)

Espectro de masas : ES m/z= 575 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

Análisis elemental:

Calculado: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57 %

Medido: C: 56,84%- H: 5,17%- N: 9,56%- S: 5,51 %

Poder rotatorio : α<sub>D</sub> = - 6,6 +/- 0,5 (c=0,493, DMSO)

**Ejemplo 6 : 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-benzamida (Compuesto N°6)**

A una disolución de 0,4 g de ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoico y 0,253 cm<sup>3</sup> de trietilamina en 5 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano agitada a una temperatura comprendida entre -10 y -15°C, se añaden 0,114 cm<sup>3</sup> de isobutilcloroformato. Aparece un precipitado. El medio de reacción se agita a una temperatura inferior a 0°C durante 1 hora 15 minutos antes de añadir 0,166 g de hidrocloreuro de L-serinamida con 3 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano manteniendo la temperatura del medio de reacción entre -10 y -15°C. La suspensión blanca obtenida se agita a una temperatura cercana a 20°C durante una noche. El medio de reacción se enfría de nuevo y se mantiene a una temperatura comprendida entre -10°C y -15°C antes de añadir : 22 µl de trietilamina, 21 µl de isobutilcloroformato y 22,2 mg de hidrocloreuro de L-serinamida en 2 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Después de 3 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, el medio de reacción se

filtra sobre vidrio sinterizado y se lava con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 0,726 g de un merengue blanco que se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 70 g de sílice Merck (granulometría : 15-40  $\mu\text{m}$  ; gradiente de elución : acetato de etilo/metanol 99/1 a 98/2). Después de concentrar las 5 fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto blanco que se recoge en 35  $\text{cm}^3$  de éter dietílico, se filtra y se seca en vacío a una temperatura cercana a 40°C. Esta operación se repite una segunda vez con 6  $\text{cm}^3$  de éter dietílico. Se obtienen así 0,21 g de 3-({1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((*S*)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-benzamida en forma de un sólido blanco.

10 Pf : 245-247°C

Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\delta$  en ppm) ; (DMSO- $d_6$ ) ; referenciado a 2,50 ppm): 2,71 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (m enmascarado, 2H) ; 3,71 (m, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,75 (quin,  $J = 6,9$  Hz, 1H) ; 4,93 (t ancho,  $J = 5,9$  Hz, 1H) ; 7,10 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d,  $J = 8,8$  Hz, 4H) ; 7,36 (d,  $J = 8,8$  Hz, 4H) ; 7,41 (s ancho, 1H) ; 7,45 - 7,55 (m, 2H) ; 7,81 (s ancho, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,30 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H)

15

Espectro de masas : ES  $m/z = 591$  ( $\text{MH}^+$ , pico base),  $m/z = 235$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2^+$ )

Análisis elemental:

Calculado: C: 54,83%- H: 4,77%- N: 9,47%- S: 5,42 %

Medido: C: 53,60%- H: 5,04%- N: 9,00%- S: 4,90% -  $\text{H}_2\text{O} = 1,45\%$

20

Poder rotatorio :  $\alpha_D = +30,9 \pm 0,8$  ( $c = 0,412$ , DMSO)

**Ejemplo 7: 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-(2-carbamoil-etil)-benzamida (Compuesto N°7)**

A una disolución de 0,5 g de ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoico y 0,317  $\text{cm}^3$  de trietilamina en 6  $\text{cm}^3$  de tetrahidrofurano 25 agitada a una temperatura comprendida entre -10 y -20°C, se añaden 0,142  $\text{cm}^3$  de isobutilcloroformato. Aparece un precipitado. El medio de reacción se agita a una temperatura inferior a 0°C durante 2 horas antes de añadir 0,184 g de hidrocloreuro de  $\beta$ -alaninamida con 2  $\text{cm}^3$  de tetrahidrofurano manteniendo la temperatura del medio de reacción entre -10 y -20°C.

30 La suspensión blanca obtenida se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 3 horas. El medio de reacción se enfría de nuevo y se mantiene a una temperatura comprendida entre -10°C y -20°C antes de añadir : 27,5  $\mu\text{l}$  de trietilamina, 25,8  $\mu\text{l}$  de isobutilcloroformato y 24,6 mg de hidrocloreuro de  $\beta$ -alaninamida en 2  $\text{cm}^3$  de tetrahidrofurano. Después de 15 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, el medio de reacción se filtra sobre vidrio

35 sinterizado y se lava con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 1 g de un merengue blanco que se purifica por cromatografía flash

en un cartucho de 70 g de sílice Merck (granulometría : 15-40  $\mu\text{m}$  ; eluyente : acetato de etilo/metanol 98/2). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto blanco que se recoge en 35  $\text{cm}^3$  de éter dietílico, se filtra y se seca en vacío a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 0,429 g de 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-(2-carbamoil-etil)-benzamida en forma de un sólido blanco.

Pf : 190-192°C

Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\delta$  en ppm) ; (DMSO- $d_6$ ) ; referenciado a 2,50 ppm): 2,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 2,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 2,95 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 3,44 (m, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,73 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 6,81 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (s enmascarado, 1H) ; 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,41 - 7,52 (m, 2H) ; 7,74 (s ancho, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 8,58 (t, J=5,6 Hz, 1H)

Espectro de masas : ES  $m/z=575$  ( $\text{MH}^+$ , pico base),  $m/z=235$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2^+$ )

Análisis elemental:

Calculado: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57 %

Medido: C: 56,36%- H: 5,10%- N: 9,46%- S: 5,29% -  $\text{H}_2\text{O}$  = 0,34%

**Ejemplo 8: 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzamida (Compuesto N°8)**

A una disolución de 500 mg de ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)metil]azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoico, 215 mg de hidrocloreuro de 2-amino-1-morfolin-4-il-etanona en 15  $\text{cm}^3$  de tetrahidrofurano, se añaden sucesivamente 67 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 0,14  $\text{cm}^3$  de trietilamina y 270 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La mezcla de reacción se deja con agitación durante una noche a una temperatura cercana a 20°C. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida el medio de reacción, el resto obtenido se recoge con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto de la reacción que se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 30 g de sílice Merck (gradiente de elución : diclorometano/metanol 100/0 a 95/5). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene una espuma blanca que cristaliza después de trituración con éter dietílico. Después de filtrar y secar con bomba de palas, se obtienen así 470 mg de 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzamida en la forma de cristales blancos.

Pf : 176°C

Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz ;  $\delta$  en ppm) ; (DMSO- $d_6$ ) ; referenciado a 2,50 ppm): 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 3,48 (m, 4H) ; 3,58 (m, 4H) ;

4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,47 - 7,55 (m, 2H) ; 7,78 (s ancho, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,66 (t, J=5,5 Hz, 1H)

Espectro de masas : ES m/z= 631 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>)

5

Análisis elemental:

Calculado: C: 57,05%- H: 5,11%- N: 8,87%- S: 5,08 %

Medido: C: 57,29%- H: 4,96%- N: 8,29%- S: 4,93 %

**Ejemplo 9 : 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-benzamida (Compuesto N°9)**

**VÍA A**

A una disolución de 0,4 g de ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoico y 0,256 cm<sup>3</sup> de trietilamina en 4 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano agitada bajo atmósfera inerte a una temperatura comprendida entre -10 y -20°C, se añaden 0,113 cm<sup>3</sup> de isobutilcloroformato. Aparece un precipitado. El medio de reacción se agita a una temperatura inferior a 0°C durante 1 hora antes de añadir 0,143 g de hidrocloreuro de L-alanina metilamida con 2 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano manteniendo la temperatura del medio de reacción entre -10 y -20°C. La suspensión blanca obtenida se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 18 horas. El medio de reacción se enfría de nuevo y se mantiene a una temperatura comprendida entre -10°C y -20°C antes de añadir : 22 µl de trietilamina, 20,6 µl de isobutilcloroformato y 22 mg de hidrocloreuro de L-alanina metilamida en 2 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano. Después de 24 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, el medio de reacción se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava con diclorometano. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 0,684 g de un merengue blanco que se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 70 g de sílice Merck (granulometría : 15-40 µm ; eluyente : acetato de etilo/metanol 98/2). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtiene un resto blanco que se recrystaliza en una mezcla etanol absoluto/agua. El sólido obtenido se filtra sobre vidrio sinterizado y se seca en vacío a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 0,128 g de 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-benzamida en forma de un sólido blanco.

Pf : 171-173°C

Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J = 4,9 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (t, J=7,6 Hz parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,44 - 7,52 (m, 2H) ; 7,80 (s, 1H) ;

7,83 - 7,91 (m, 2H) ; 8,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H)

Espectro de masas : ES m/z=589 (MH<sup>+</sup>, pico base)

Análisis elemental:

Calculado: C: 57,05%- H: 5,13%- N: 9,50%- S: 5,44 %

5. Medido: C: 55,49%- H: 5,50%- N: 9,14%- S: 5,10% - H<sub>2</sub>O = 2,57%

Poder rotatorio :  $\alpha_D = + 25,4 \pm 0,7$  (c=0,427, DMSO)

## VÍA B

**Vía B - a : Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico**

- 10 A una disolución de 0,5 g de ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoico en 9 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro agitada bajo atmósfera inerte a una temperatura cercana a -50°C, se añaden 0,345 cm<sup>3</sup> de trietilamina. El medio de reacción se agita durante 5 minutos antes de añadir, a la misma temperatura, 0,140 cm<sup>3</sup> de isobutilcloroformato. Después de 1 hora de agitación a una temperatura cercana a -50°C, se añaden
- 15 0,270 g de hidrocloreuro del éster terc-butílico del ácido (S)-2-amino-propiónico con 6 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita a una temperatura cercana a -50°C durante 10 minutos y se deja que vuelva a una temperatura cercana a 20°C. Después de 3 horas de agitación, el medio se hidroliza a una temperatura comprendida entre -20°C y -30°C con 10 cm<sup>3</sup> de agua y se agita 15 minutos a una temperatura cercana a 20°C. La fase acuosa se extrae tres veces con 25 cm<sup>3</sup>
- 20 de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 0,815 g de un producto bruto que se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 70 g de sílice Merck (granulometría : 15-40 µm ; eluyente : acetato de etilo/metanol 99/1). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,418 g de un merengue blanco que se recoge en
- 25 pentano. El insoluble se filtra sobre vidrio sinterizado y se seca en vacío a una temperatura de 40°C. Se obtienen 0,364 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico en forma de un sólido blanco.

- Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,38 (m enmascarado, 3H) ; 1,39 (s, 9H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,35 (m, 1H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,43 - 7,55 (m, 2H) ; 7,79 (s ancho, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 8,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H)
- 30

Espectro de masas : ES m/z=632 (MH<sup>+</sup>, pico base)

Poder rotatorio :  $\alpha_D = + 3,6 \pm 0,5$  (c=0,448, DMSO)

**Vía B – b : Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico**

A una disolución de 0,5 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico en 11 cm<sup>3</sup> de diclorometano agitada a una temperatura cercana a 20°C bajo atmósfera inerte se añaden gota a gota 2,72 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 19 horas antes de concentrarlo a sequedad bajo presión reducida. Con el fin de eliminar el exceso de ácido trifluoroacético, se efectúan dos arrastres con 15 cm<sup>3</sup> de tolueno. El residuo obtenido se disuelve en 10 cm<sup>3</sup> de agua. La fase acuosa se alcaliniza a pH = 7 con 3 gotas de una disolución acuosa de sosa 1M y se extrae tres veces con 20 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran sobre vidrio sinterizado y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 0,43 g de un merengue amarillento que se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 25 g de sílice Merck (granulometría : 15-40 µm ; eluyente : acetato de etilo 100). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,207 g de un producto que se tritura en un mínimo de pentano. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida y de secar, se obtienen 0,169 g de ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico en forma de un polvo blanco.

Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,39 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,23 - 3,45 (m enmascarado, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,39 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,44 - 7,56 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 8,70 (d, J = 7,3 Hz, 1H)

Espectro de masas : ES m/z=576 (MH<sup>+</sup>, pico base)

Análisis elemental:

Calculado: C: 56,25%- H: 4,72%- N: 7,29%- S: 5,56 %

Medido: C: 55,68%- H: 4,99%- N: 6,89%- S: 5,01% - H<sub>2</sub>O = 0,82%

Poder rotatorio : α<sub>D</sub> = + 10 (c=0,195, DMSO)

**Vía B – c : 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-benzamida (Compuesto N°9)**

A una disolución de 0,5 g de ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico en 15 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano agitada a una temperatura cercana a 20°C bajo atmósfera inerte se añaden sucesivamente 60 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 200 mg de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0,700 cm<sup>3</sup> de una disolución de metilamina en tetrahidrofurano 2M, 0,370 cm<sup>3</sup> de trietilamina y 8

111

cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. El medio de reacción se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 18 horas. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el resto se disuelve en una mezcla constituida por diclorometano/agua 30/15 cm<sup>3</sup>. Después de decantar, la fase acuosa se extrae dos veces con 15 cm<sup>3</sup> de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con 15 cm<sup>3</sup> de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad para proporcionar 0,415 g de un producto bruto que se purifica por cromatografía flash en un cartucho de 25 g de sílice Merck (granulometría : 15-40 µm ; eluyente : acetato de etilo 100). Después de concentrar las fracciones bajo presión reducida, se obtienen 0,293 g de un producto que se tritura en un mínimo de pentano. Después de filtrar, de 10 concentrar a sequedad bajo presión reducida y de secar, se obtienen 0,247 g de un sólido crema. Se inyectan 147 mg de este sólido crema en una columna de 6 cm de diámetro que contiene 700 g de fase estacionaria quiral Chiralpak IA 20 µM. La elución se efectúa a 80 cm<sup>3</sup> por minuto con una fase móvil compuesta por 95% de acetonitrilo y 5% de diclorometano. El enantiómero dextrógiro eluye en segunda posición. Después de concentrar la fase móvil, se obtienen 105 mg de 15 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-benzamida en la forma de un polvo blanco amorfo.

La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas (I) y las propiedades físicas (tabla 1A) de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla :

- Sal Na corresponde a la sal de sodio ; « Me » corresponde a un grupo metilo ; « Et 20 corresponde a un grupo etilo » ; « iPr » corresponde a un grupo isopropilo ; « iBu » corresponde a un grupo isobutilo ; « tBu » corresponde a un grupo tercio-butilo ; « Ph » representa un grupo fenilo ;

- R representa un grupo metilo;

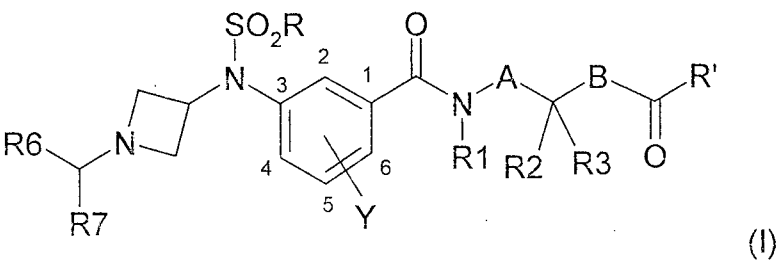
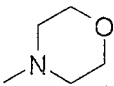


Tabla 1

| N° | R1 | A               | B | R2, R3                | R'                                                                                  | R6      | R7      | Y   | Sal/Quiralidad |
|----|----|-----------------|---|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-----|----------------|
| 1  | H  | -               | - | Me, H                 | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Quiral (S)     |
| 2  | H  | -               | - | H,H                   | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | -              |
| 3  | H  | -               | - | Me, H                 | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Quiral (S)     |
| 4  | H  | -               | - | Me, H                 | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Quiral (R)     |
| 5  | H  | -               | - | Me, H                 | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Quiral (R)     |
| 6  | H  | -               | - | CH <sub>2</sub> OH, H | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Quiral (S)     |
| 7  | H  | CH <sub>2</sub> | - | H,H                   | NH <sub>2</sub>                                                                     | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | -              |
| 8  | H  | -               | - | H,H                   |  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | -              |
| 9  | H  | -               | - | H, Me                 | NHMe                                                                                | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Quiral (S)     |

113

| N° | R1 | A               | B               | R2, R3                | R'              | R6      | R7      | Y   | Sal/Quiralidad |
|----|----|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|---------|---------|-----|----------------|
| 10 | H  | -               | -               | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Quiral (S)     |
| 11 | H  | -               | -               | H, iBu                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Quiral (S)     |
| 12 | H  | -               | -               | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Quiral (S)     |
| 13 | H  | -               | -               | CH <sub>2</sub> OH, H | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Quiral (S)     |
| 14 | H  | -               | -               | Et, H                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Quiral (S)     |
| 15 | H  | -               | -               | H,H                   | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | -              |
| 16 | H  | -               | -               | H,H                   | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | -              |
| 17 | H  | -               | -               | Me, H                 | OtBu            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Quiral (S)     |
| 18 | H  | -               | -               | Me, H                 | OH              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | Quiral (S)     |
| 19 | H  | -               | -               | H,H                   | OtBu            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H   | -              |
| 20 | H  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | H,H                   | OtBu            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | -              |
| 21 | H  | -               | -               | H, Me                 | OtBu            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F | Quiral (S)     |

24

| Nº | R1 | A               | B               | R2, R3         | R'               | R6      | R7      | Y     | Sal/Quiralidad    |
|----|----|-----------------|-----------------|----------------|------------------|---------|---------|-------|-------------------|
| 22 | H  | -               | -               | H, Me          | NH <sub>2</sub>  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-OMe | Quiral (S)        |
| 23 | H  | -               | -               | H, Me          | NMe <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | Quiral (S)        |
| 24 | H  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | H,H            | OtBu             | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | -                 |
| 25 | H  | -               | -               | H, Me          | OH,              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F   | sal Na Quiral (S) |
| 26 | H  | -               | -               | H, Me          | NHMe             | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F   | Quiral (S)        |
| 27 | H  | -               | -               | H,<br>CH(OH)Me | NH <sub>2</sub>  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | Quiral (1S, 2R)   |
| 28 | H  | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | H,H            | NH <sub>2</sub>  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-F   | -                 |
| 29 | H  | -               | -               | H,H            | OH               | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | H     | -                 |
| 30 | H  | -               | -               | H, Me          | NH <sub>2</sub>  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 2-F   | Quiral (S)        |
| 31 | H  | -               | -               | H, Me          | NHMe             | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 2-F   | Quiral (S)        |
| 32 | H  | -               | -               | H, Me          | NH <sub>2</sub>  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F   | Quiral (S)        |
| 33 | H  | -               | -               | H, Et          | NH <sub>2</sub>  | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F   | Quiral (S)        |

115

| N° | R1 | A | B | R2, R3                | R'              | R6      | R7      | Y    | Sal/Quiralidad |
|----|----|---|---|-----------------------|-----------------|---------|---------|------|----------------|
| 34 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F  | Quiral (S)     |
| 35 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F  | Quiral (S)     |
| 36 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 4-F  | Quiral (S)     |
| 37 | H  | - | - | H,H                   | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | -              |
| 38 | H  | - | - | H, Me                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Quiral (S)     |
| 39 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Quiral (S)     |
| 40 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Quiral (S)     |
| 41 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Quiral (S)     |
| 42 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me | Quiral (S)     |
| 43 | H  | - | - | H, Me                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl | Quiral (S)     |
| 44 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl | Quiral (S)     |
| 45 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl | Quiral (S)     |

| Nº | R1 | A | B | R2, R3                | R'              | R6      | R7      | Y                 | Sal/Quiralidad |
|----|----|---|---|-----------------------|-----------------|---------|---------|-------------------|----------------|
| 46 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl              | Quiral (S)     |
| 47 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl              | Quiral (S)     |
| 48 | H  | - | - | H, Me                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | Quiral (S)     |
| 49 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | Quiral (S)     |
| 50 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | Quiral (S)     |
| 51 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | Quiral (S)     |
| 52 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | Quiral (S)     |
| 53 | H  | - | - | H,H                   | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | -              |
| 54 | H  | - | - | H, Me                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Quiral (S)     |
| 55 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Quiral (S)     |
| 56 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Quiral (S)     |
| 57 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Quiral (S)     |

111

| Nº | R1 | A | B | R2, R3                | R'              | R6      | R7      | Y                 | Sal/Quiralidad                                                 |
|----|----|---|---|-----------------------|-----------------|---------|---------|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 58 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Quiral (S)                                                     |
| 59 | H  | - | - | H, Me                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Quiral (S)                                                     |
| 60 | H  | - | - | H, Et                 | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Quiral (S)                                                     |
| 61 | H  | - | - | H, iPr                | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Quiral (S)                                                     |
| 62 | H  | - | - | H, Me                 | NHMe            | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Quiral (S)                                                     |
| 63 | H  | - | - | H, CH <sub>2</sub> OH | NH <sub>2</sub> | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Quiral (S)                                                     |
| 64 | H  | - | - | H, Me                 | OH              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 6-F               | Sal CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Quiral (S) |
| 65 | H  | - | - | H, Me                 | OH              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Me              | Sal CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Quiral (S) |
| 66 | H  | - | - | H, Me                 | OH              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Cl              | Sal CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Quiral (S) |
| 67 | H  | - | - | H, Me                 | OH              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-Br              | Sal CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Quiral (S) |
| 68 | H  | - | - | H, Me                 | OH              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CF <sub>3</sub> | Sal CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Quiral (S) |
| 69 | H  | - | - | H, Me                 | OH              | 4-Cl-Ph | 4-Cl-Ph | 5-CN              | Sal CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup><br>Quiral (S) |

| N° | R1 | A | B | R2, R3 | R'              | R6                     | R7                     | Y   | Sal/Quiralidad |
|----|----|---|---|--------|-----------------|------------------------|------------------------|-----|----------------|
| 70 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-Br-Ph                | 4-Br-Ph                | 5-F | Quiral (S)     |
| 71 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-CF <sub>3</sub> -Ph  | 4-CF <sub>3</sub> -Ph  | 5-F | Quiral (S)     |
| 72 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-CN-Ph                | 4-CN-Ph                | 5-F | Quiral (S)     |
| 73 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-MeO-Ph               | 4-MeO-Ph               | 5-F | Quiral (S)     |
| 74 | H  | - | - | H, Me  | NH <sub>2</sub> | 4-F-Ph                 | 4-F-Ph                 | 5-F | Quiral (S)     |
| 75 | H  | - | - | H, Me  | OMe             | 4-Cl-Ph                | 4-Cl-Ph                | 5-F | Quiral (S)     |
| 76 | H  | - | - | H, Et  | NH <sub>2</sub> | 4-Me-Ph                | 4-Me-Ph                | 5-F | Quiral (S)     |
| 77 | H  | - | - | H, Me  | NHMe            | 4-Br-Ph                | 4-Br-Ph                | 5-F | Quiral (S)     |
| 78 | H  | - | - | H, Me  | OH              | 4-Br-Ph                | 4-Br-Ph                | 5-F | Quiral (S)     |
| 79 | H  | - | - | H, Me  | OEt             | 4-Cl-Ph                | 4-Cl-Ph                | 5-F | Quiral (S)     |
| 80 | H  | - | - | H, Et  | NH <sub>2</sub> | 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 4-OCF <sub>3</sub> -Ph | 5-F | Quiral (S)     |

Tabla 1A

| N° | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | <p>Pf: 229°C ; Espectro RMN 1H (300 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,34 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,26 – 3,38 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,73 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,39 (s ancho, 1H) ; 7,44 - 7,54 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,89 (m, 1H) ; 8,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z=575 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>), m/z=573 (MH<sup>+</sup>) ; Análisis elemental: Calculado: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57% ; Medido: C: 56,72%- H: 4,99%- N: 9,50%- S: 5,65% ; Poder rotatorio : α<sub>D</sub> = + 10,3 (c=0,428, MeOH)</p>          |
| 2  | <p>Pf: 154-156°C ; Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,36 (m, 2H) ; 3,81 (d, J = 5,9 Hz, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,04 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,37 - 7,47 (m, 2H) ; 7,60 - 7,73 (m, 2H) ; 8,84 (t, J = 5,9 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z=579 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>) ; Análisis elemental: Calculado: C: 53,89%- H: 4,35%- N: 9,67%- S: 5,53% ; Medido: C: 53,88%- H: 4,71%- N: 9,16%- S: 5,66%</p>                                                                                                                                                                                          |
| 3  | <p>Pf: 228-230°C ; Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,33 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,24 – 3,43 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,34 - 4,48 (m, 2H) ; 4,72 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,99 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,39 - 7,45 (m, 2H) ; 7,67 (s ancho, 1H) ; 7,74 (d ancho, J = 8,8 Hz, 1H) ; 8,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z=593 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=637 (MH<sup>+</sup> + HCO<sub>2</sub>H), m/z=591 (MH<sup>+</sup>, pico base) ; Análisis elemental: Calculado: C: 54,64%- H: 4,59%- N: 9,44%- S: 5,40% ; Medido: C: 54,09%- H: 4,66%- N: 9,34%- S: 5,43% - H<sub>2</sub>O = 1,71% ; Poder rotatorio : α<sub>D</sub> = + 11,3 (c=0,365, MeOH)</p> |
| 4  | <p>Pf: 219-221°C ; Espectro RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 4,35 - 4,45 (m, 2H) ; 4,73 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,99 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,39 - 7,45 (m, 2H) ; 7,68 (t, J = 1,7 Hz, 1H) ; 7,74 (dt, J=9,0 ; 1,7 Hz, 1H) ; 8,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z=593 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>) ; Análisis elemental: Calculado: C: 54,64%- H: 4,59%- N: 9,44%- S: 5,40% ; Medido: C: 54,44%- H: 4,54%- N: 9,48%- S: 5,36% - H<sub>2</sub>O &lt; 0,1% ; Poder rotatorio : α<sub>D</sub> = - 23,3 (c=0,476, DMSO)</p>                                           |

| Nº      | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5       | <p>Pf: 235°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (300 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,34 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,32 (m enmascarado, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,8 Hz, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,39 (s ancho, 1H) ; 7,45 - 7,54 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=575 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>); <u>Análisis elemental</u>: Calculado: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57% ; Medido: C: 56,84%- H: 5,17%- N: 9,56%- S: 5,51%; <u>Poder rotatorio</u> : α<sub>D</sub> = - 6,6 (c=0,493, DMSO)</p>                                                     |
| 6       | <p>Pf: 245-247°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (m enmascarado, 2H) ; 3,71 (m, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,75 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 4,93 (t ancho, J = 5,9 Hz, 1H) ; 7,10 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,41 (s ancho, 1H) ; 7,45 - 7,55 (m, 2H) ; 7,81 (s ancho, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=591 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>); <u>Análisis elemental</u>: Calculado: C: 54,83%- H: 4,77%- N: 9,47%- S: 5,42% ; Medido: C: 53,60%- H: 5,04%- N: 9,00%- S: 4,90% - H<sub>2</sub>O = 1,45%; <u>Poder rotatorio</u> : α<sub>D</sub> = + 30,9 (c=0,412, DMSO)</p> |
| 7       | <p>Pf: 190-192°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 2,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 2,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 2,95 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 3,44 (m, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,73 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 6,81 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (s enmascarado, 1H) ; 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,41 - 7,52 (m, 2H) ; 7,74 (s ancho, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 8,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=575 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>) ; <u>Análisis elemental</u>: Calculado: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57% ; Medido: C: 56,36%- H: 5,10%- N: 9,46%- S: 5,29% - H<sub>2</sub>O = 0,34%</p>                                                                                |
| 8       | <p>Pf: 176°C; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 3,48 (m, 4H) ; 3,58 (m, 4H) ; 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,47 - 7,55 (m, 2H) ; 7,78 (s ancho, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,66 (t, J = 5,5 Hz, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=631 (MH<sup>+</sup>, pico base), m/z=235 (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub><sup>+</sup>); <u>Análisis elemental</u>: Calculado: C: 57,05%- H: 5,11%- N: 8,87%- S: 5,08% ; Medido: C: 57,29%- H: 4,96%- N: 8,29%- S: 4,93 %</p>                                                                                                                                                |
| 9 Vía A | <p>Pf: 171-173°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J = 4,9 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (t, J=7,6 Hz parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,44 - 7,52 (m, 2H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,83 - 7,91 (m, 2H) ; 8,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=589</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

121

| N°      | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 57,05%- H: 5,13%- N: 9,50%- S: 5,44% ; Medido: C: 55,49%- H: 5,50%- N: 9,14%- S: 5,10% - H <sub>2</sub> O = 2,57% ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 25,4$ (c=0,427, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 9 Vía B | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 1,32 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,45 - 7,53 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,82 - 7,92 (m, 2H) ; 8,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=589 (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 57,05%- H: 5,13%- N: 9,50%- S: 5,44% ; Medido: C: 56,83%- H: 5,51%- N: 8,95%- S: 4,99% - H <sub>2</sub> O = 0,57% ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 25,9$ (c=0,415, DMSO)                                                                                                                                    |
| 10      | Pf: 220-222°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ; 1,63 - 1,86 (m, 2H) ; 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,31 (m enmascarado, 2H) ; 4,32 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 7,01 (s ancho, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,42 (s ancho, 1H) ; 7,45 - 7,56 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=589 (MH <sup>+</sup> , pico base), m/z=235 (C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 57,05%- H: 5,13%- N: 9,50%- S: 5,44% ; Medido: C: 56,59%- H: 5,43%- N: 9,20%- S: 4,93% - H <sub>2</sub> O = 0,56% ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 17,4$ (c=0,427, MeOH) |
| 11      | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm): 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ; 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ; 1,50 - 1,73 (m, 3H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (m, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,46 (m, 1H) ; 4,74 (quin, J=6,9 Hz, 1H) ; 6,97 (s ancho, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,42 (s ancho, 1H) ; 7,45 - 7,55 (m, 2H) ; 7,81 (s ancho, 1H) ; 7,90 (m, 1H) ; 8,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=617 (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 58,34%- H: 5,55%- N: 9,07%- S: 5,19% ; Medido: C: 58,74%- H: 5,68%- N: 8,69%- S: 4,77% ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 20,5$ (c=0,401, DMSO)                                                                                                                 |
| 12      | Pf: 197-199°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm) : 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,10 (m, 1H) ; 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 4,26 (t, J = 8,3 Hz, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,06 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,42 (dt, J=9,3 ; 2,2 Hz, 1H) ; 7,48 (s ancho, 1H) ; 7,67 (t, J = 2,2 Hz, 1H) ; 7,76 (dt, J=9,3 ; 2,2 Hz, 1H) ; 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=621 (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 56,04%- H: 5,03%- N: 9,01%- S: 5,16% ; Medido: C: 55,96%- H: 4,67%- N: 9,07%- S: 5,31% ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 12,1$ (c=0,480, DMSO)                                               |

| Nº | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 | Pf: 212-214°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm) : 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 3,72 (m, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 4,91 (m ancho, 1H) ; 7,10 (s ancho, 1H) ; 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 4H) ; 7,41 - 7,46 (m, 2H) ; 7,68 (s ancho, 1H) ; 7,75 (d ancho, J = 9,1 Hz, 1H) ; 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=609 (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 53,21%- H: 4,47%- N: 9,19%- S: 5,26% ; Medido: C: 53,01%- H: 4,43%- N: 9,09%- S: 5,01% ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 29,5 (c=0,386, DMSO)                                   |
| 14 | Pf: 212-214°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm) : 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ; 1,68 (m, 1H) ; 1,81 (m, 1H) ; 2,74 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,02 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,39 - 7,47 (m, 2H) ; 7,68 (s ancho, 1H) ; 7,76 (d ancho, J = 9,3 Hz, 1H) ; 8,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=607 (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 55,36%- H: 4,81%- N: 9,22%- S: 5,28% ; Medido: C: 55,34%- H: 4,86%- N: 9,21%- S: 4,87% ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 19,7 (c=0,547, DMSO) |
| 15 | Pf: 216°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm) : 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,98 (s, 3H) ; 3,34 (m enmascarado, 2H) ; 3,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H) ; 4,39 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,45 - 7,56 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,82 - 7,90 (m, 2H) ; 8,84 (t, J = 6,1 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=575 (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 56,35%- H: 4,90%- N: 9,73%- S: 5,57% ; Medido: C: 56,72%- H: 4,89%- N: 9,65%- S: 5,29 %                                                                                                                                      |
| 16 | Pf: 196-198°C ; <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm) : 2,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (m, 2H) ; 3,82 (d, J = 5,9 Hz, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,02 (s ancho, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,37 (s ancho, 1H) ; 7,45 - 7,54 (m, 2H) ; 7,79 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,86 (dt, J=7,0 ; 1,8 Hz, 1H) ; 8,73 (t, J = 5,9 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=561 (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 55,62%- H: 4,67%- N: 9,98%- S: 5,71%- Cl: 12,63% ; Medido: C: 55,33%- H: 4,64%- N: 9,68%- S: 5,78%- Cl: 13,08% - H <sub>2</sub> O < 0,10%                                                             |
| 17 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm) : 1,38 (m enmascarado, 3H) ; 1,39 (s, 9H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,35 (m, 1H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,43 - 7,55 (m, 2H) ; 7,79 (s ancho, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 8,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=632 (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 3,6 (c=0,448, DMSO)                                                                                                                                                                                                                       |
| 18 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; referenciado a 2,50 ppm) : 1,39 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,71 (m, 2H) ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| N° | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 2,97 (s, 3H) ; 3,23 - 3,45 (m enmascarado, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,39 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,44 - 7,56 (m, 2H) ; 7,80 (s ancho, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 8,70 (d, J=7,3 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=576 (MH <sup>+</sup> , pico base) ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 56,25%- H: 4,72%- N: 7,29%- S: 5,56% Medido: C: 55,68%- H: 4,99%- N: 6,89%- S: 5,01% - H <sub>2</sub> O = 0,82% ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 10$ (c=0,195, DMSO) |
| 19 | <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 58,25%- H: 5,38%- N: 6,79%- S: 5,18% Medido: C: 57,38%- H: 5,93%- N: 6,58%- S: 4,74% - H <sub>2</sub> O = 1,49% ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=618 (MH <sup>+</sup> ), m/z=616 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=662 ([M+HCO <sub>2</sub> H-H] <sup>-</sup> , pico de base)                                                                                                                                                                                                                   |
| 20 | <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 57,83%- H: 5,46%- N: 6,32%- S: 4,82% Medido: C: 57,65%- H: 5,80%- N: 6,17%- S: 4,68% ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=664 (MH <sup>+</sup> ), m/z=662 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=708 ([M+HCO <sub>2</sub> H-H] <sup>-</sup> , pico de base)                                                                                                                                                                                                                                              |
| 21 | <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 8,6 \pm 0,6$ (c=0,401, DMSO) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=650 (MH <sup>+</sup> ), m/z=648 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=694 ([M+HCO <sub>2</sub> H-H] <sup>-</sup> , pico de base)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 22 | <u>Pf</u> : 183-185°C; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 55,54%- H: 4,99%- N: 9,25%- S: 5,30% Medido: C: 54,77%- H: 5,04%- N: 8,99%- S: 4,80% - H <sub>2</sub> O = 0,98% ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 27,7$ (c=0,406, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 23 | <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 8,1 \pm 0,7$ (c=0,417, DMSO) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=603 (MH <sup>+</sup> ), m/z=601 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=647 ([M+HCO <sub>2</sub> H-H] <sup>-</sup> , pico de base)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 24 | <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 59,44%- H: 5,77%- N: 6,50%- S: 4,96%- Cl : 10,97% Medido: C: 59,27%- H: 5,93%- N: 6,41%- S: 4,67%- Cl : 11,13% ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=646 (MH <sup>+</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 25 | <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 24,2 \pm 0,7$ (c=0,435, DMSO) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=594 (MH <sup>+</sup> ), m/z=592 (M-H) <sup>-</sup> , m/z=1185 (2M-H) <sup>-</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 26 | <u>Pf</u> : 150°C; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 55,36%- H: 4,81%- N: 9,22%- S: 5,28% Medido: C: 55,35%- H: 5,02%- N: 8,82%- S: 4,88% ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 29,2$ (c=0,363, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 27 | <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 55,54%- H: 4,99%- N: 9,25%- S: 5,30% Medido: C: 55,43%- H: 5,20%- N: 8,85%- S: 4,88% ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 25,0$ (c=0,447, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 28 | <u>Pf</u> : 186°C; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 55,36%- H: 4,81%- N: 9,22%- S: 5,28% Medido: C: 55,10%- H: 5,09%- N: 8,98%- S: 4,92 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 29 | <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 55,52%- H: 4,48%- N: 7,47%- S: 5,70% Medido: C: 54,98%- H: 4,92%- N: 6,75%- S: 5,08% - H <sub>2</sub> O = 1,97% ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z=562 (MH <sup>+</sup> , pico de base), m/z=1123 (2M-H) <sup>-</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 30 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> )) ; referenciado a 2,50 ppm), para este lote, observamos una mezcla 50-50 de rotámeros con : 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H) ; 1,31 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H) ; 2,61 - 2,69 (m, 1H) ; 2,75 (t, J = 7,1 Hz, 1H) ; 3,10                                                                                                                                                                                                                                           |

114

| N° | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (s, 1,5H) ; 3,12 (s, 1,5 H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,32 (s, 0,5H) ; 4,33 (s, 0,5 H); 4,41 (m, 1H); 4,70 (m, 1H) ; 7,10 (s ancho, 1H) ; 7,29 - 7,37 (m, 9H) ; 7,46 (m, 1H) ; 7,58 (m, 1H) ; 7,68 (m, 1H) ; 8,42 (dd, J=7,4; 2,2 Hz, 0,5 H); 8,47 (dd, J=7,4; 2,2 Hz, 0,5H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 593 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 591 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 31,3$ (c=0,5716, DMSO)                                                                                                                                                  |
| 31 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)), se trata de una mezcla 50-50 de rotámeros con : 1,29 (d desdoblado, J = 6,7 Hz, 3H); 2,59 - 2,71 (m, 4H) ; 2,77 (t, J = 7,0 Hz, 1H) ; 3,10 (s, 1,5H) ; 3,12 (s, 1,5H) ; 3,33 (m, 2H) ; 4,32 (s, 0,5H) ; 4,33 (s, 0,5H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 7,23 - 7,36 (m, 9H) ; 7,58 (m, 1H) ; 7,68 (m, 1H) ; 7,92 (m, 1H) 8,42 - 8,53 (m, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 607 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 605 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 25,8$ (c=0,562, DMSO)                                 |
| 32 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,32 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ; 2,71 (J = 7,1 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (parcialmente enmascarado, 2H); 4,41 (m, 2H) ; 4,71 (m, 1H) ; 7,09 (s ancho, 1H) ; 7,27 - 7,34 (m, 5H) ; 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,44 (s ancho, 1H) ; 7,48 (ddd, J=8,9; 4,5; 2,8 Hz, 1H) ; 7,59 (dd, J=6,4; 2,8 Hz, 1H) ; 8,32 (dd, J=7,4; 3,8 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 593 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 591 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 18,0$ (c=0,549, DMSO)                                          |
| 33 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ; 1,65 (m, 1H); 1,80 (m, 1H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 4,35 (m, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,11 (s ancho, 1H); 7,24 - 7,34 (m, 5H) ; 7,35 - 7,40 (d, J=8,5 Hz, 4H); 7,43 - 7,52 (m, 2H) ; 7,57 (dd, J=6,3; 3,0 Hz, 1H) ; 8,24 (dd, J=6,3; 2,6 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 607 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 605 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 16,8$ (c=0,578, DMSO)                                      |
| 34 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,06 (m, 1H) ; 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 4,33 (dd, J=8,8; 6,7 Hz, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,12 (s ancho, 1H); 7,30 - 7,33 (m, 5H) ; 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,45 - 7,52 (m, 2H) ; 7,54 (dd, J=6,3; 2,7 Hz, 1H) ; 8,14 (dd, J=8,7; 3,7 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 621 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 619 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 17,7$ (c=0,499, DMSO) |
| 35 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ; 2,62 (d, J = 4,7 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 7,5Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 4,40 (s, 1H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 7,30 - 7,34 (m, 5H) ; 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,48 (ddd, J=8,9; 4,4; 2,9 Hz, 1H) ; 7,57 (dd, J=6,3; 2,9 Hz, 1H) ; 7,93 (q, J = 4,7 Hz, 1H) ; 8,38 (dd, J=7,2; 3,3 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 607 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 605 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 11,8$ (c=0,568, DMSO)           |
| 36 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : se trata de una mezcla de rotámeros 50-50 con : 0,91 (m, 3H) ; 1,71 (m,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

LLS.

| N° | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 1H) ; 1,81 (m, 1H) ; 2,65 - 2,80 (m, 2H) ; 3,11 (s, 1,5H) ; 3,13 (s, 1,5H) ; 3,34 (m, 2H) ; 4,25 - 4,38 (m, 2H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,02 (s ancho, 1H) ; 7,30 (m, 8H) ; 7,43 - 7,49 (m, 2H) ; 7,96 - 8,10 (m, 2H) ; 8,49 (d desdoblado, J = 8,1 Hz, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 607 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 605 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 22,4 (c=0,588, DMSO)                                                                                                                                                                       |
| 37 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,36 (s, 3H) ; 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,31 - 3,35 (m, 2H) ; 3,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 7,02 (s ancho, 1H) ; 7,31 (m, 5H) ; 7,36 (m, 5H) ; 7,58 (s ancho, 1H); 7,68 (s ancho, 1H) ; 8,66 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 575 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 573 [M-H] <sup>-</sup>                                                                                                                                                                     |
| 38 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ; 2,36 (s, 3H) ; 2,70 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,31 - 3,36 (m, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,41 (m, 1H); 4,71 (m, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H); 7,28 - 7,40 (m, 10H) ; 7,59 (s ancho, 1H); 7,71 (s ancho, 1H) ; 8,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 589 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 587 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 26,4 (c=0,503, DMSO)                                                                                                        |
| 39 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ; 1,68 (m, 1H) ; 1,81 (m, 1H) ; 2,36 (s, 3H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,31 - 3,34 (m, 2H) ; 4,32 (td, J = 8,3; 5,2 Hz, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 7,00 (s ancho, 1H) ; 7,31 (m, 5H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,40 (s ancho, 1H) ; 7,59 (s ancho, 1H); 7,73 (s ancho, 1H) ; 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 603 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 601 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 20,4 (c=0,529, DMSO)              |
| 40 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,91 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ; 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ; 2,09 (m, 1H) ; 2,37 (s, 3H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,31 - 3,35 (m, 2H) ; 4,27 (t, J = 8,4 Hz, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 7,06 (s ancho, 1H) ; 7,27 - 7,33 (m, 5H) ; 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,47 (s ancho, 1H) ; 7,58 (s ancho, 1H); 7,72 (s ancho, 1H) ; 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 617 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 615 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 19,1 (c=0,483, DMSO) |
| 41 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,31 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ; 2,36 (s, 3H) ; 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H) ; 2,70 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,33 (m, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 7,31 (m, 5H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,59 (s, 1H) ; 7,73 (s, 1H) ; 7,83 (q, J = 4,6 Hz, 1H) ; 8,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 603 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 601 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 27,4 (c=0,507, DMSO)                                                                    |
| 42 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,37 (s, 3H) ; 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,33 (m, 2H) ; 3,67 - 3,75 (m, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,71 (m, 1H) ; 4,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H) ; 7,09 (s ancho, 1H) ; 7,29 - 7,32 (m, 5H) ; 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,39 (s ancho, 1H) ; 7,60 (s, 1H); 7,72 (s, 1H) ; 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 605 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 603 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 23,1                                                        |

| N° | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (c=0,521, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 43 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J = 7,4 Hz, 3H) ; 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,31-3,37 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,36 - 4,44 (m, 2H) ; 4,73 (m, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H) ; 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,40 (s ancho, 1H) ; 7,61 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,77 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,98 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z = 611 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 609 [M-H] <sup>-</sup> ; Poder rotatorio : $\alpha_D$ = + 27,2 (c=0,569, DMSO)                                         |
| 44 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H) ; 1,69 (m, 1H) ; 1,81 (m, 1H) ; 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,31 - 3,36 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,00 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,43 (s ancho, 1H) ; 7,61 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,77 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,00 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z = 625 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 623 [M-H] <sup>-</sup> ; Poder rotatorio : $\alpha_D$ = + 22,5 (c=0,498, DMSO) |
| 45 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ; 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H) ; 2,11 (m, 1H) ; 2,74 (m, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,33 (m, 2H) ; 4,28 (m, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,75 (m, 1H) ; 7,05 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,48 (s ancho, 1H) ; 7,61 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 7,76 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 7,99 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 8,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z = 639 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 637 [M-H] <sup>-</sup> ; Poder rotatorio : $\alpha_D$ = + 22,3 (c=0,558, DMSO)                                 |
| 46 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,32 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J = 4,7 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,33 (m, 2H) ; 4,37 - 4,46 (m, 2H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,62 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 7,77 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 7,85 (q, J = 4,7 Hz, 1H) ; 8,00 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 8,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z = 625 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 623 [M-H] <sup>-</sup> ; Poder rotatorio : $\alpha_D$ = + 28,1 (c=0,557, DMSO)                                                           |
| 47 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,65- 3,76 (m, 2H) ; 4,39 - 4,46 (m, 2H) ; 4,74 (m, 1H) ; 4,89 (t, J = 5,9 Hz, 1H) ; 7,09 (s ancho, 1H) ; 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,41 (s ancho, 1H) ; 7,62 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 7,77 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 7,99 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 8,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z = 627 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 625 [M-H] <sup>-</sup> ; Poder rotatorio : $\alpha_D$ = + 24,4 (c=0,534, DMSO)                                      |
| 48 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ; 2,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 4,35 - 4,44 (m, 2H) ; 4,72 (m, 1H) ; 6,97 (s ancho, 1H) ; 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 4H) ; 7,40 (s ancho, 1H) ; 7,74 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,80 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 8,12 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 8,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; Espectro de masas : ES m/z = 655 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 653 [M-H] <sup>-</sup> ; Poder                                                                                                           |

127

| Nº | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | rotatorio : $\alpha_D = + 27,7$ (c=0,5826, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 49 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ; 1,68 (m, 1H) ; 1,82 (m, 1H) ; 2,74 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,00 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,43 (s ancho, 1H) ; 7,74 (t, J = 1,2 Hz, 1H) ; 7,81 (t, J=1,2 Hz, 1H) 8,14 (t, J=1,2 Hz, 1H); 8,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 667 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 665 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 21,3$ (c=0,559, DMSO)                 |
| 50 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 6H) ; 2,10 (m, 1H) ; 2,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 4,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,05 (s ancho, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,48 (s ancho, 1H) ; 7,74 (t, J = 1,2 Hz, 1H) ; 7,80 (t, J = 1,2 Hz, 1H) ; 8,13 (t, J = 1,2 Hz, 1H) ; 8,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 681 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 679 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 22,3$ (c=0,522, DMSO) |
| 51 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,32 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J = 4,9 Hz, 3H) ; 2,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,37 - 4,46 (m, 2H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,75 (t, J = 1,0 Hz, 1H) ; 7,80 (t, J = 1,0 Hz, 1H) ; 7,85 (q, J = 4,9 Hz, 1H) ; 8,14 (t, J = 1,0 Hz, 1H) ; 8,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 667 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 665 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 27,6$ (c=0,504, DMSO)                       |
| 52 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 3,71 (m, 2H) ; 4,41 - 4,47 (m, 2H) ; 4,74 (m, 1H) ; 4,89 (t, J = 6,1 Hz, 1H) ; 7,09 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,41 (s ancho, 1H); 7,74 (t, J = 1,3 Hz, 1H) ; 7,80 (t, J = 1,3 Hz, 1H) ; 8,13 (t, J = 1,3Hz, 1H) ; 8,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 669 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 667 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 23,3$ (c=0,553, DMSO)                                   |
| 53 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 3,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,80 (m, 1H) ; 7,06 (s ancho, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,43 (s ancho, 1H) ; 7,86 (s ancho, 1H); 8,08 (s ancho, 1H); 8,22 (s ancho, 1H) ; 9,04 (t, J = 5,9 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 629 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 627 [M-H] <sup>-</sup>                                                                                                                                                      |
| 54 | Espectro RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,35 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 4,33 - 4,50 (m, 2H) ; 4,81 (m, 1H) ; 6,99 (s ancho, 1H); 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,43 (s ancho, 1H) ; 7,86 (s ancho, 1H); 8,09 (s ancho, 1H); 8,28 (s ancho, 1H) ; 8,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 643 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 641 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 22,5$ (c=0,516, DMSO)                                                                     |

| N° | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ; 1,71 (m, 1H) ; 1,84 (m, 1H) ; 2,77 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 4,34 (m, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,81 (m, 1H) ; 7,02 (s ancho, 1H) ; 7,28 - 7,34 (m, 8H) ; 7,46 (s ancho, 1H) ; 7,86 (s ancho, 1H) ; 8,10 (s ancho, 1H) ; 8,30 (s ancho, 1H) ; 8,74(d, J=8,3 Hz, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 657 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 655 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 18,3 (c=0,529, DMSO)                            |
| 56 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 3H) ; 0,95 (t, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,12 (m, 1H) ; 2,77 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 4,31 (m, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,81 (m, 1H) ; 7,07 (s ancho, 1H) ; 7,25 - 7,36 (m, 8H) ; 7,52 (s ancho, 1H) ; 7,86 (s ancho, 1H) ; 8,10 (s ancho, 1H) ; 8,28 (s ancho, 1H) ; 8,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 671 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 669 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 17,6 (c=0,548, DMSO)            |
| 57 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,34 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,60 (d, J = 4,6 Hz, 3H) ; 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,46 (m, 1H) ; 4,81 (m, 1H) ; 7,26 - 7,37 (m, 8H) ; 7,83 - 7,92 (m, 2H) ; 8,10 (s ancho, 1H) ; 8,29 (s ancho, 1H) ; 8,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 657 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 655 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 22,1 (c=0,523, DMSO)                                                                    |
| 58 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,63- 3,86 (m, 2H) ; 4,42 (s, 1H) ; 4,47 (m, 1H) ; 4,82 (m, 1H) ; 4,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,11 (s ancho, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,44 (s ancho, 1H) ; 7,87 (s ancho, 1H) ; 8,10 (s ancho, 1H) ; 8,29 (s ancho, 1H) ; 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 659 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 657 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 19,5 (c=0,546, DMSO) |
| 59 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,34 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,74 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 4,36 - 4,46 (m, 2H) ; 4,75 (m, 1H) ; 7,00 (s ancho, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,42 (s ancho, 1H) ; 8,02 (s ancho, 1H) ; 8,09 (s ancho, 1H) ; 8,36 (s ancho, 1H) ; 8,75 (d, J=7,5Hz, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 600 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 598 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 28,9 (c=0,568, DMSO)                                  |
| 60 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 3H) ; 1,69 (m, 1H) ; 1,80 (m, 1H) ; 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 4,32 (m, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,75 (m, 1H) ; 7,02 (s ancho, 1H) ; 7,26 - 7,37 (m, 8H) ; 7,45 (s ancho, 1H) ; 8,03 (s ancho, 1H) ; 8,10 (s ancho, 1H) ; 8,39 (s ancho, 1H) ; 8,64(d, J=7,9 Hz, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 614 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 612 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 24,4 (c=0,516, DMSO)                            |
| 61 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,11 (m, 1H) ; 2,75                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| N° | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,75 (m, 1H) ; 7,07 (s ancho, 1H) ; 7,28 - 7,35 (m, 8H) ; 7,50 (s ancho, 1H) ; 8,02 (s ancho, 1H) ; 8,08 (s ancho, 1H); 8,40 (s ancho, 1H) ; 8,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 628 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 626 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 25,2$ (c=0,562, DMSO)                                                                                                                                       |
| 62 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,33 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J = 4,6 Hz, 3H) ; 2,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,24 - 7,39 (m, 8H) ; 7,88 (q, J = 4,6 Hz, 1H) ; 8,03 (s ancho, 1H) ; 8,10 (s ancho, 1H) ; 8,37 (s ancho, 1H) ; 8,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 614 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 612 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 28,1$ (c=0,578, DMSO)                      |
| 63 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,03 (s, 3H) ; 3,36 (m, 2H) ; 3,73 (m, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,44 (m, 1H) ; 4,75 (m, 1H) ; 4,91 (t, J = 5,9 Hz, 1H) ; 7,11 (s ancho, 1H); 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,43 (s ancho, 1H) ; 8,03 (s ancho, 1H) ; 8,09 (s ancho, 1H); 8,38 (s ancho, 1H) ; 8,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 616 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 614 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 24,4$ (c=0,528, DMSO) |
| 64 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,37 (d, J = 7,5 Hz, 3H) ; 3,00 (s ancho, 3H) ; 2,50 - 3,60 (m muy extendido, 4H); 4,39 (m, 2H) ; 4,80 (m extendido, 1H); 7,32 - 7,46 (m, 9H) ; 7,48 - 7,60 (m, 2H) ; 8,63 (d ancho, J = 7,0 Hz, 1H) ; 12,70 (m extendido, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 594 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 592 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 20,7$ (c=0,326, DMSO)                                                                                                         |
| 65 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,40 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,38 (s, 3H) ; 3,00 (s ancho, 3H) ; 2,70 - 4,30 (m muy extendido, 5H); 4,41 (m, 1H); 4,83 (m extendido, 1H); 7,33 (s ancho, 1H); 7,33 - 7,47 (m, 8H) ; 7,61 (s ancho, 1H) ; 7,74 (s ancho, 1H) ; 8,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; 12,61 (m extendido, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 590 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 588 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 13$ (c=0,313, DMSO)                                                           |
| 66 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,40 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,70 - 4,30 (m muy extendido, 5H); 3,04 (s ancho, 3H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,85 (m extendido, 1H); 7,38 (m, 8H) ; 7,66 (s ancho, 1H) ; 7,79 (s ancho, 1H) ; 7,99 (s ancho, 1H) ; 8,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H) ; 12,67 (m extendido, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 610 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 608 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = + 15,8$ (c=0,310, DMSO)                                                                             |
| 67 | <u>Espectro RMN 1H</u> (500 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,40 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,70 - 4,30 (m muy extendido, 5H); 3,03 (s ancho, 1H) ; 4,41 (m, 1H); 4,84 (m extendido, 1H); 7,23 (m, 8H) ; 7,78 (s ancho, 1H); 7,82 (s ancho, 1H); 8,12 (s ancho, 1H) ; 8,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H) ; 12,65 (m extendido, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 654 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 652 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = +$                                                                                                     |

| N° | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 20,9 (c=0,5236, DMSO)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 68 | Espectro RMN $^1\text{H}$ (500 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO- $d_6$ )) : 1,42 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,70 - 4,30 (m muy extendido, 5H); 3,05 (s ancho, 3H) ; 4,45 (m, 1H); 4,93 (m extendido, 1H); 7,37 (m, 8H) ; 7,91 (s ancho, 1H) ; 8,12 (s ancho, 1H) ; 8,29 (s ancho, 1H) ; 9,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 12,70 (m extendido, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 644 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , m/z = 642 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = +14,3$ (c=0,349, DMSO)                                                                                                                                     |
| 69 | Espectro RMN $^1\text{H}$ (500 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO- $d_6$ )) : 1,41 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,70 - 4,30 (m muy extendido, 5H); 3,05 (s ancho, 3H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,83 (m extendido, 1H); 7,37 (m, 8H) ; 8,05 (s ancho, 1H); 8,12 (s ancho, 1H) ; 8,36 (s ancho, 1H) ; 8,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H) ; 12,72 (m extendido, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 601 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , m/z = 599 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = +8$ (c=0,226, DMSO)                                                                                                                                       |
| 70 | Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO- $d_6$ )) : 1,33 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ; 2,73 (m, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,41 (m, 1H); 4,72 (m, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H); 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,39 (s ancho, 1H) ; 7,42 (m parcialmente enmascarado, 1H) ; 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,67 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,74 (dt, J=9,2 ; 1,8 Hz, 1H) ; 8,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 681 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , m/z = 679 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = +21,4$ (c=0,352, DMSO)                                              |
| 71 | Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO- $d_6$ )) : 1,33 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ; 2,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,41 (t, J=7,6 Hz, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,66 (s, 1H) ; 4,77 (m, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H); 7,39 (s ancho, 1H) ; 7,43 (dt, J=9,5 ; 2,0 Hz, 1H) ; 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,69 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,75 (dt, J=9,5 ; 2,0 Hz, 1H) ; 8,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 661 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , m/z = 659 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = +21,8$ (c=0,361, DMSO)                                 |
| 72 | Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO- $d_6$ )) : 1,34 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,79 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,39 (m, 2H); 4,41 (m, 1H); 4,65 (s, 1H) ; 4,76 (m, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H); 7,40 (s ancho, 1H) ; 7,42 (dt, J=9,6 ; 1,9 Hz, 1H) ; 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,68 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 7,74 (m, 5H) ; 8,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , m/z = 573 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = +16$ (c=0,289, DMSO)                                                                                         |
| 73 | Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO- $d_6$ )) : 1,33 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,31 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 3,67 (s, 6H) ; 4,19 (s, 1H) ; 4,40 (m, 1H); 4,69 (m, 1H) ; 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 6,98 (s ancho, 1H); 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,39 (s ancho, 1H) ; 7,42 (dt, J=9,5 ; 1,8 Hz, 1H) ; 7,67 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,73 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , m/z = 583 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; <u>Poder rotatorio</u> : $\alpha_D = +18,9$ (c=0,398, DMSO) |
| 74 | Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz; ( $\delta$ en ppm); (DMSO- $d_6$ )) : 1,33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Nº | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,72 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,39 (s, 1H) ; 4,40 (m, 1H); 4,71 (m, 1H) ; 6,98 (s ancho, 1H); 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,33 - 7,45 (m, 6H) ; 7,67 (s ancho, 1H) ; 7,74 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 561 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 559 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 18,1 (c=0,309, DMSO)                                                                                                                                                                                                                             |
| 75 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,41 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,74 (m, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,36 (m, 2H) ; 3,64 (s, 3H); 4,40 (s, 1H) ; 4,48 (m, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,46(dm, J=9,5 Hz, 1H); 7,68 (s ancho, 1H) ; 7,71 (d ancho, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 608 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 606 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 6,7 (c=0,347, DMSO)                                                                                                                                                                          |
| 76 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H) ; 1,70 (m, 1H) ; 1,81 (m, 1H) ; 2,20 (s, 6H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 4,22 (s, 1H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 7,01 (s ancho, 1H) ; 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 4H) ; 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 4H) ; 7,39 - 7,44 (m, 2H) ; 7,67 (s ancho, 1H) ; 7,75 (dm, J = 9,5 Hz, 1H); 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 567 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 565 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 17,7 (c=0,474, DMSO)                                                                                                    |
| 77 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,32 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,59 (d, J = 4,7 Hz, 3H) ; 2,74 (m, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,42 (m parcialmente enmascarado, 1H) ; 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,68 (t, J = 1,9 Hz, 1H) ; 7,76 (ddd, J=9,4; 1,9 Hz, 1H) ; 7,85 (q, J = 4,7 Hz, 1H) ; 8,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 695 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 693 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 20,6 (c=0,399, DMSO)                                                                                                            |
| 78 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,34 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,74 (m, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,34 (m, 2H) ; 4,19 (m, 1H) ; 4,39 (s, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,42 (m parcialmente enmascarado, 1H) ; 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,60 - 7,68 (m, 2H) ; 8,53 (d ancho, J = 6,6 Hz, 1H) ; 12,70 (m muy extendido, 1H); <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 682 [M+H] <sup>+</sup> , m/z = 680 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = - 9,1 (c=0,351, DMSO)                                                                                                                                                                     |
| 79 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H) ; 1,41 (d, J = 7,3 Hz, 3H) ; 2,74 (m, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,36 (m, 2H) ; 4,11 (m, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,45 (m, 1H); 4,73 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,46 (dt, J=9,5 ; 2,0 Hz, 1H) ; 7,68 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,71 (dt, J=9,7 ; 2,0 Hz, 1H) ; 8,91 (d, J = 7,0 Hz, 1H) ; <u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 622 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 620 [M-H] <sup>-</sup> ; <u>Análisis elemental</u> : Calculado: C: 55,95%- H: 4,86%- N: 6,75%- S: 5,15% Medido: C: 55,61%- H: 5,01%- N: 6,70%- S: 4,85 %<br><u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 5 (c=0,518, DMSO) |
| 80 | <u>Espectro RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6)) : 0,90 (t,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| N° | Caracterizaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | J = 7,3 Hz, 3H) ; 1,69 (m, 1H) ; 1,80 (m, 1H) ; 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,51 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,00 (s ancho, 1H) ; 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,43 (m, 2H) ; 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,69 (t, J = 1,7 Hz, 1H) ; 7,76 (dt, J=9,4 ; 1,7 Hz, 1H) ; 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H) ;<br><u>Espectro de masas</u> : ES m/z = 707 [M+H] <sup>+</sup> ; m/z = 705 [M-H] <sup>-</sup> ;<br><u>Poder rotatorio</u> : α <sub>D</sub> = + 18,2 (c=0,5976, DMSO) ; Análisis elemental: Calculado: C: 50,99%- H: 4,14%- N: 7,93%- S: 4,54%<br>Medido: C: 50,75%- H: 4,48%- N: 7,92%- S: 4,39 % |

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar la actividad frente a los receptores humanos de los cannabinoides de tipo CB1. La eficacia de los compuestos de fórmula (I) se determinó en un ensayo funcional que mide la actividad de los receptores de los cannabinoides CB1 (ensayo del AMP cíclico intracelular). El ensayo de detección del AMP cíclico intracelular en las células U373MG que expresan naturalmente el receptor CB1 humano, se efectuó como se describe en la referencia: Bouaboula et al., 1995, J. Biol. Chem. 270:13973-13980. Se utilizó el kit *HTRF cAMP Dynamic Kit* de CisBio para la cuantificación del AMP cíclico intracelular. En este ensayo, las CI<sub>50</sub> están comprendidas entre 0,001 µM y 2 µM.

Por ejemplo, los compuestos n° 1, 3, 4, 6, 12, 36, 56, 68, 70 y 79 han mostrado CI<sub>50</sub> respectivamente de 0,043 ; 0,009; 0,284; 0,020; 0,009; 0,952; 0,041; 0,024; 0,031 y 0,070 µM.

Se efectuaron otros ensayos que consisten en medir la actividad *in vivo* de los compuestos de la invención. Su actividad antagonista se mostró mediante el modelo de hipotermia inducida por un agonista de los receptores de los cannabinoides CB (CP55,940 racémico (1RS, 3RS, 4RS)- 3-[hidroxi-2-(1,1-dimetilheptil)fenil]-4-(3-hidroxipropil)ciclohexano-1-ol) a una dosis de 1,25mg/kg) en ratones, según el método descrito por Pertwee R.G. en Marijuana 84, Harvey D.J. eds, Oxford IRL Press, 263-277 (1985). En tiempo 0 min, la temperatura rectal de los ratones machos CD1 se mide antes de la inyección del producto que se va a ensayar. A los 30 minutos, se efectúa una nueva medida de la temperatura rectal de los ratones y se administra el agonista CP55,940 racémico (1RS, 3RS, 4RS-3-[hidroxi-2-(1,1-dimetilheptil)fenil]-4-(3-hidroxipropil)ciclohexano-1-ol) (1,25 mg/kg i.p. en cremofor 10%). A los 90 minutos, se mide de nuevo la temperatura rectal. Los resultados se expresan en % con relación al lote testigo inyectado con el CP 55 940. (temperatura mínima) y al lote vehículo sin tratamiento con el CP55940 (temperatura máxima). Por ejemplo, los compuestos n° 1, 38, 55 y 57 han mostrado porcentajes de inhibición del a bajada de

temperatura inducida por el agonista de respectivamente 5%, 17%, 28% y 21% a 3mg/kg po.

Su actividad antagonista se mostró igualmente mediante el modelo de la inhibición del tránsito gastrointestinal inducida por CP55,940 racémico (1RS, 3RS, 4RS-3-[hidroxi-2-(1,1-dimetilheptil)fenil]-4-(3-hidroxipropil)ciclohexano-1-ol) en ratones, según el método descrito por Rinaldi-Carmona et al., J.Pharmacol.Exp.Ther. 2004, 310, 905-914. Brevemente, ratones machos CD1 recibieron el producto a ensayar por vía oral 30 minutos o 2 horas antes de la administración del agonista CP55,940 racémico (1RS, 3RS, 4RS-3-[hidroxi-2-(1,1-dimetilheptil)fenil]-4-(3-hidroxipropil)ciclohexano-1-ol) (0,15 mg/kg ip en cremofor 10%). Después de 30 minutos, los animales recibieron un bolo de carbón *po*. Treinta minutos más tarde, los animales se sacrificaron (CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>) y el intestino se diseccionó. La progresión del bolo de carbón en el intestino se expresa en porcentaje de la longitud total del intestino.

Por ejemplo, los compuestos n° 1, 3, 16, 55, 57 y 68 han mostrado porcentajes e inhibición a 1mg/kg de respectivamente 39,2%, 49%, 18%, 74%, 78% y 7% a 3 horas después de la administración del producto.

Consecuentemente, los compuestos de la invención de fórmula (I) son antagonistas de los receptores de los cannabinoides de tipo CB1 *in vitro* e *in vivo*. Determinados compuestos son activos *in vivo* a la vez en el ensayo de hipotermia y de tránsito y determinados compuestos muestran actividades disociadas entre el ensayo de hipotermia y de tránsito.

Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de enfermedades que implican a los receptores de los cannabinoides CB1.

Por ejemplo, y de manera no limitativa, los compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamentos psicótrópos, principalmente para el tratamiento de trastornos psiquiátricos incluyendo ansiedad, depresión, trastornos de humor, insomnio, trastornos delirantes, trastornos obsesivos, psicosis en general, esquizofrenia, trastornos de déficit de atención y de hiperactividad (TDAH) en niños hiperkinéticos (MBD), así como para el tratamiento de los trastornos asociados a la utilización de sustancias psicótrópicas, principalmente en el caso de la adicción a una sustancia y/o de dependencia de una sustancia, incluida la dependencia del alcohol y la dependencia de la nicotina y los trastornos de deshabitación. Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento de la migraña, estrés, enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos del movimiento, en particular las discinesias o la enfermedad de Parkinson, temblores y distonía.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos para el cáncer de la piel y la protección de la piel.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse igualmente como medicamentos en el tratamiento de los trastornos de la memoria, trastornos cognitivos, en particular en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a las demencias seniles, a la enfermedad de Alzheimer, a la esquizofrenia y a las enfermedades neurodegenerativas, así como en el tratamiento de los trastornos de atención o de la vigilancia.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles como neuroprotectores, en el tratamiento de la isquemia, traumatismos craneales y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas : incluyendo corea de Huntington, síndrome de Tourette.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento del dolor : dolores neuropáticos, dolores agudos periféricos, dolores crónicos y dolores de origen inflamatorio.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento de los trastornos del apetito, de la apetencia (para los azúcares, carbohidratos, drogas, alcoholes o cualquier sustancia apetitosa) y/o de las conductas alimentarias, principalmente para el tratamiento de la bulimia así como para el tratamiento de la diabetes de tipo II o diabetes no dependiente de la insulina y para el tratamiento de las dislipidemias, del síndrome metabólico. Así, los compuestos de fórmula (I) según la invención son útiles en el tratamiento de la obesidad y de los riesgos asociados a la obesidad, principalmente los riesgos cardiovasculares.

Además, los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento de los trastornos gastro-intestinales, trastornos diarreicos, úlceras, vómitos, trastornos de la vesícula y urinarios, trastornos de origen endocrino, trastornos cardio-vasculares, hipotensión, choque hemorrágico, choque séptico, cirrosis, fibrosis hepática, esteatohepatitis y esteatosis hepática, cualquiera que sea la etiología de estas afecciones : en particular virus, alcohol, medicamento, producto químico, enfermedad auto-inmune, obesidad diabetes, enfermedad metabólica congénita, (hemocromatosis, déficit en alfa-1 antitripsina, enfermedad de Wilson, etc...), cirrosis crónica de hígado, fibrosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), asma, enfermedades pulmonares crónicas obstructivas, síndrome de Raynaud, glaucoma, trastornos de la fertilidad, fenómenos inflamatorios, enfermedades inflamatorias, enfermedades del sistema inmunitario, en particular auto-inmunes y neuroinflamatorias tales como la artritis reumatoide, artritis reaccional, enfermedades que implican desmielinización, esclerosis en placas, enfermedades infecciosas y virales tales como las encefalitis, accidentes vasculares cerebrales, así como medicamentos para la quimioterapia anticancerosa, para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré, para el tratamiento de la osteoporosis y la apnea del sueño.

Según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I), de sus sales aceptables farmacéuticamente y de sus solvatos o hidratos para el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos para el tratamiento de los trastornos o enfermedades citados anteriormente.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| Compuesto según la invención | 50,0 mg   |
| Manitol                      | 223,75 mg |
| Croscarmelosa sódica         | 6,0 mg    |
| Almidón de maíz              | 15,0 mg   |
| Hidroxipropil-metilcelulosa  | 2,25 mg   |

Estearato de magnesio

3,0 mg

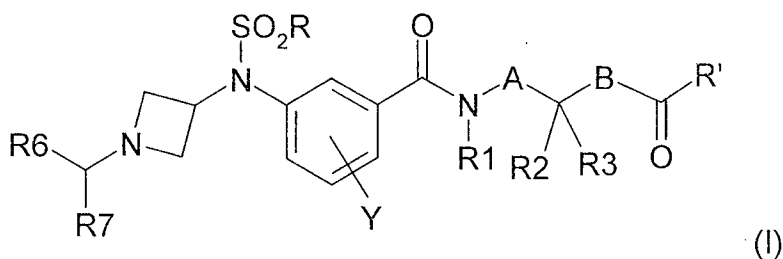
Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

137

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que :

R representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

R' representa un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, uno o dos átomos de carbono, estando estos átomos de carbono sustituidos con uno o varios hidrógenos, grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el o los grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;

A+B representan como máximo dos carbonos ;

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de tipo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepán, piperacina, homopiperacina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S-dióxido, estando este heterociclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciano;

Y representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub> o ciano ;

R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alilo, un grupo fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos O-metilo ;

p representa un número entero elegido entre 0, 1 ó 2 ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R representa un metilo ;

A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo ;

representando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un metilo o forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les porta, una morfolina ;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciano en posición para ;

R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

Y representa un hidrógeno, un halógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; un ciano; un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

en forma de enantiómeros o de diaestéreoisómeros o de mezclas de estas formas ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R representa un metilo ;

A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo ;

representando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un metilo o forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les porta, una morfolina ;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno un grupo fenilo sustituido con un átomo de cloro, flúor, bromo, un grupo Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> en posición para ;

R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

Y representa un hidrógeno, un halógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; un ciano; un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

en forma de enantiómeros o de diaestéreoisómeros o de mezclas de estas formas ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R representa un metilo ;

A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo ;

representando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un metilo o forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les porta, una morfolina ;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciano en posición para ;

R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

Y representa un átomo de hidrógeno, de cloro, flúor, bromo, un grupo Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, en forma de enantiómeros o de diaestéreoisómeros o de mezclas de estas formas ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;

R representa un metilo ;

A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo ;

representando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un metilo o forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les porta, una morfolina ;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno un grupo fenilo sustituido con un átomo de cloro, flúor, bromo, un grupo Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> en posición para ;

R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;

Y representa un átomo de hidrógeno, de cloro, flúor, bromo, un grupo Me, OMe, CN, CF<sub>3</sub>, en forma de enantiómeros o de diaestéreoisómeros o de mezclas de estas formas ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, elegido entre:

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-carbamoilmetil-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida,

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((R)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((R)-1-carbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-(2-carbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-3-metil-butil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-

hidroxi-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-(metilcarbamoil-metil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-(carbamoil-metil)-benzamida

Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-propiónico

Éster terc-butílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino-acético

Ester terc-butílico del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-butírico

Éster terc-butílico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-propiónico

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-dimetilcarbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-dimetilcarbamoil-etil)-benzamida

Ester terc-butílico del ácido 4-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-butírico

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-propiónico y su sal de sodio

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-*N*-((S)-1-

metilcarbamoil-etil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((1S,2R)-1-carbamoil-2-hidroxi-propil)-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-(3-carbamoil-propil)-5-fluoro-benzamida

Ácido [3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-benzoilamino]-acético

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-2-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-2-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-6-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-propil)-6-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-6-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-6-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-propil)-4-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-carbamoilmetil-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-

propil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-metil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-cloro-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-

244

hidroxi-etil)-5-bromo-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-carbamoilmetil-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-etil)-5-ciano-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-propil)-5-ciano-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-metil-propil)-5-ciano-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-ciano-benzamida

3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-*N*-((S)-1-carbamoil-2-hidroxi-etil)-5-ciano-benzamida

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-6-fluorobenzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metil-

benzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-cloro-benzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-bromo-benzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-3-trifluorometil-benzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-ciano-benzoilamino]-propiónico y su sal del ácido trifluoroacético.

3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-ciano-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

Éster metílico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-propiónico

3-({1-[bis-(4-metil-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-propil)-5-fluoro-benzamida

3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-metilcarbamoil-etil)-5-fluoro-benzamida

Ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-

benzoilamino]-propiónico

Éster etílico del ácido (S)-2-[3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoilamino]-propiónico

3-({1-[bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-N-((S)-1-carbamoil-propil)-5-fluoro-benzamida

sus isómeros ópticos y sus sales aceptables farmacéuticamente.

7. Medicamento caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de los trastornos psiquiátricos, dependencia o deshabituación a una sustancia, deshabituación tabáquica, trastornos cognitivos y de la atención y enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas.

10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos del metabolismo, trastornos de la apetencia, trastornos del apetito, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, dislipidemia, apnea del sueño.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor, el dolor neuropático, los dolores inducidos por los anticancerosos.

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos gastro-intestinales, vómitos, úlcera, trastornos diarreicos, trastornos de la vesícula y urinarios, trastornos de origen endocrino, trastornos cardio-vasculares, hipotensión, choque hemorrágico, choque séptico, enfermedades hepáticas, cirrosis crónica de hígado, fibrosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), esteatohepatitis y esteatosis hepática, cualquiera que sea la etiología de estas afecciones (alcohol, medicamento,

producto químico, enfermedad auto-inmune, obesidad, diabetes, enfermedad metabólica congénita).

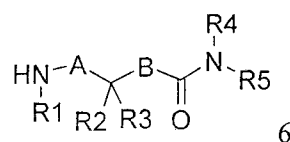
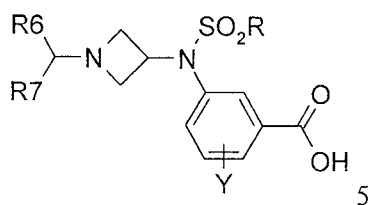
13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades el sistema inmunitario, artritis reumatoide, desmielinización, esclerosis en placas, enfermedades inflamatorias.

14. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, esquizofrenia, trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia, diabetes, obesidad, síndrome metabólico.

15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del asma, enfermedades pulmonares crónicas obstructivas, síndrome de Raynaud, glaucoma, trastornos de la fertilidad.

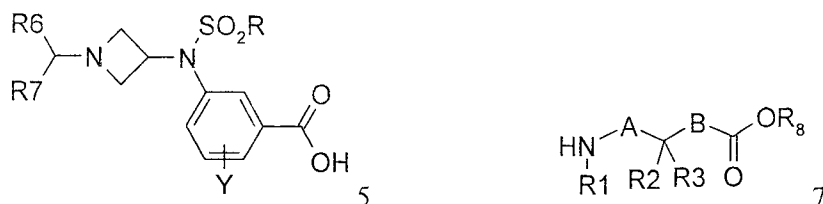
16. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas y virales tales como las encefalitis, accidentes vasculares cerebrales, síndrome de Guillain-Barré, osteoporosis y apnea del sueño y para la quimioterapia anticancerosa.

17. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) para los que R' es NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>



un derivado ácido 5 y un derivado aminado 6 se hacen reaccionar en un disolvente inerte ; en presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente de un aditivo que evita la racemización, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal de adición a un ácido.

18. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) para los que R' es OR8

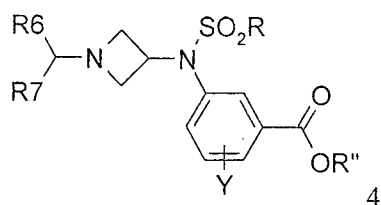


un derivado ácido 5 y un derivado aminado 7 se hacen reaccionar en un disolvente inerte ; en presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente de un aditivo que evita la racemización, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal de adición a un ácido.

19. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) par los que R' es OR8 y R8 es H, por hidrólisis de la función OR8 donde R8 es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alquilo, un grupo fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos O-metilo ; se aísla el producto así hidrolizado y se transforma opcionalmente en sal de adición a una base.

20. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I) para los que R' es NR4R5, a partir de un compuesto de fórmula (I) para los que R' es OR8 y R8 es H y un derivado aminado HNR4R5 se hacen reaccionar en un disolvente inerte ; en presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente de un aditivo que evita la racemización, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal de adición a un ácido.

21. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula 5 para los que Y, R, R6, R7 son tal como se define en la reivindicación 1 por hidrólisis de la función éster de los compuestos de fórmula 4 para los que Y, R, R6, R7 son tal como se definen en la reivindicación 1 y R'' es un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alilo, un grupo fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos O-metilo



## 22. Intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I)

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-bromo-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-metoxi-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-metil-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-metil-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-ciano-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-ciano-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-trifluorometoxi-fenil)-metil]-azetidín-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-2-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-2-fluoro-benzoico

Éster etílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-4-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-4-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-6-fluoro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-6-fluoro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metoxi-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metoxi-benzoico

Éster alílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metil-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-metil-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-cloro-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-cloro-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-bromo-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-bromo-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-trifluorometil-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-trifluorometil-benzoico

Éster metílico del ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-ciano-benzoico

Ácido 3-({1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-metanosulfonil-amino)-5-ciano-benzoico

151

### Resumen

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) en la que : R representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; R' representa un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ; A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, uno o dos átomos de carbono, estando estos átomos de carbono sustituidos con uno o varios hidrógenos, grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el o los grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituidos ; A+B representan como máximo dos carbonos ; R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido ; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de tipo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepán, piperacina, homopiperacina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S-dióxido, estando este heterociclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; representado R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> cada uno un grupo fenilo, opcionalmente sustituido; Y representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub> o ciano ; R<sub>8</sub> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alilo, un grupo fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos O-metilo ; p representa un número entero elegido entre 0, 1 ó 2 ; en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

LS2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2008/001748

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. C07D205/04 C07D413/12 A61K31/397 A61P1/00 A61P3/00<br>A61P19/00 A61P29/00 A61P35/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                           |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                           |                                                                  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D A61K A61P<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal; WPI Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                           |                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                           |                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                        | Relevant to claim No.                                            |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2007/067617 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; BLACK MARK [US]; BOROWSKY BETH [US]; ROGACKI) 14 June 2007 (2007-06-14) page 21, lines 1,2     | 1-22                                                             |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2004/096763 A (VERNALIS RES LTD [GB]; DAVIDSON JAMES EDWARD PAUL [GB]; DAWSON CLAIRE) 11 November 2004 (2004-11-11) page 30; example 3 | 1-22                                                             |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                           |                                                                  |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>*&* document member of the same patent family |                                                                                                                                           |                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>6 November 2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                           | Date of mailing of the international search report<br>13/11/2009 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                           | Authorized officer<br>Bourghida, E                               |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001748

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2007067617 A                           | 14-06-2007          | AR 056846 A1               | 24-10-2007          |
|                                           |                     | AU 2006321907 A1           | 14-06-2007          |
|                                           |                     | CA 2632673 A1              | 14-06-2007          |
|                                           |                     | CN 101321523 A             | 10-12-2008          |
|                                           |                     | DO P20060273 A             | 15-10-2007          |
|                                           |                     | EC SP088505 A              | 29-08-2008          |
|                                           |                     | EP 1962834 A2              | 03-09-2008          |
|                                           |                     | JP 2009518423 T            | 07-05-2009          |
|                                           |                     | KR 20080073737 A           | 11-08-2008          |
|                                           |                     | US 2008221078 A1           | 11-09-2008          |
|                                           |                     | UY 29995 A1                | 31-07-2007          |
| WO 2004096763 A                           | 11-11-2004          | AU 2004234125 A1           | 11-11-2004          |
|                                           |                     | BR PI0409938 A             | 25-04-2006          |
|                                           |                     | CA 2524251 A1              | 11-11-2004          |
|                                           |                     | CN 1802350 A               | 12-07-2006          |
|                                           |                     | EP 1620395 A1              | 01-02-2006          |
|                                           |                     | JP 2006525298 T            | 09-11-2006          |
|                                           |                     | KR 20060010770 A           | 02-02-2006          |
|                                           |                     | MX PA05011670 A            | 15-12-2005          |
|                                           |                     | NZ 543016 A                | 31-03-2009          |
|                                           |                     | US 2007054891 A1           | 08-03-2007          |
|                                           |                     | ZA 200508831 A             | 28-03-2007          |

ISA

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001748

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------|
| A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
| INV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | C07D205/04<br>A61P19/00                                                                                                                      | C07D413/12<br>A61P29/00 | A61K31/397<br>A61P35/00                                          | A61P1/00                      | A61P3/00 |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
| B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
| Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>C07D A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)<br>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
| C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
| Catégorie*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                               |                         |                                                                  | no. des revendications visées |          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 2007/067617 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; BLACK MARK [US]; BOROWSKY BETH [US]; ROGACKI) 14 juin 2007 (2007-06-14)<br>page 21, ligne 1,2     |                         |                                                                  | 1-22                          |          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 2004/096763 A (VERNALIS RES LTD [GB]; DAVIDSON JAMES EDWARD PAUL [GB]; DAWSON CLAIRE) 11 novembre 2004 (2004-11-11)<br>page 30; exemple 3 |                         |                                                                  | 1-22                          |          |
| <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
| <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> |                                                                                                                                              |                         |                                                                  |                               |          |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                              |                         | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale |                               |          |
| 6 novembre 2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                              |                         | 13/11/2009                                                       |                               |          |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                              |                         | Fonctionnaire autorisé<br><br>Bourghida, E                       |                               |          |

155

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001748

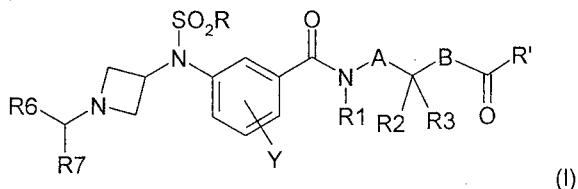
| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| WO 2007067617 A                                 | 14-06-2007             | AR 056846 A1                            | 24-10-2007             |
|                                                 |                        | AU 2006321907 A1                        | 14-06-2007             |
|                                                 |                        | CA - 2632673 A1                         | 14-06-2007             |
|                                                 |                        | CN 101321523 A                          | 10-12-2008             |
|                                                 |                        | DO P20060273 A                          | 15-10-2007             |
|                                                 |                        | EC SP088505 A                           | 29-08-2008             |
|                                                 |                        | EP 1962834 A2                           | 03-09-2008             |
|                                                 |                        | JP 2009518423 T                         | 07-05-2009             |
|                                                 |                        | KR 20080073737 A                        | 11-08-2008             |
|                                                 |                        | US 2008221078 A1                        | 11-09-2008             |
|                                                 |                        | UY 29995 A1                             | 31-07-2007             |
| WO 2004096763 A                                 | 11-11-2004             | AU 2004234125 A1                        | 11-11-2004             |
|                                                 |                        | BR PI0409938 A                          | 25-04-2006             |
|                                                 |                        | CA 2524251 A1                           | 11-11-2004             |
|                                                 |                        | CN 1802350 A                            | 12-07-2006             |
|                                                 |                        | EP 1620395 A1                           | 01-02-2006             |
|                                                 |                        | JP 2006525298 T                         | 09-11-2006             |
|                                                 |                        | KR 20060010770 A                        | 02-02-2006             |
|                                                 |                        | MX PA05011670 A                         | 15-12-2005             |
|                                                 |                        | NZ 543016 A                             | 31-03-2009             |
|                                                 |                        | US 2007054891 A1                        | 08-03-2007             |
|                                                 |                        | ZA 200508831 A                          | 28-03-2007             |

LS6

|                                                                                     |                |                                                                                                                                                                                    |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <div>PC</div> <div>Industria y Comercio</div> <div>SUPERINTENDENCIA</div>           |                | <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</div> <div>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</div> <div>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</div> |           |
| (21) N° de solicitud:                                                               |                | (51) Int Cl: C07D 205/004                                                                                                                                                          |           |
| 22) Fecha de solicitud:                                                             |                | (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS                                                                                                                                                 |           |
| (30) Prioridad                                                                      | (31) Prioridad | (32) Fecha                                                                                                                                                                         | (33) País |
|                                                                                     | 0708830        | 18/12/2007                                                                                                                                                                         | FR        |
|                                                                                     | 0802492        | 06/05/2008                                                                                                                                                                         | FR        |
|                                                                                     |                | (72) Inventor(es) JEAN-FRANÇOIS SABUCO                                                                                                                                             |           |
|                                                                                     |                | (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ                                                                                                                                              |           |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 18/07/2010                                  |                | (87) Publicación internacional                                                                                                                                                     |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                          |                | Fecha: 03/09/2009                                                                                                                                                                  |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 16/12/2008                                   |                | N° publicación: WO 2009/106708 A3                                                                                                                                                  |           |
| No. de solicitud PCT/FR2008/001748                                                  |                |                                                                                                                                                                                    |           |
| (54) Titulo: DERIVADOS DE AZETIDINAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA |                |                                                                                                                                                                                    |           |

Reivindicación(es):

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que :

R representa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;  
R' representa un grupo NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;  
A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, uno o dos átomos de carbono, estando estos átomos de carbono sustituidos con uno o varios hidrógenos, grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; estando el o los grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;  
A+B representan como máximo dos carbonos ;  
R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;  
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub>, NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> ;  
R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de tipo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepán, piperacina, homopiperacina, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina S-óxido, tiomorfolina S-dióxido, estando este heterociclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;  
R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos entre un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciano ;

Y representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)S(O)<sub>p</sub> o ciano ;  
R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alilo, un grupo fenilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos O-metilo ;  
p representa un número entero elegido entre 0, 1 ó 2 ;  
en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:  
R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;  
R representa un metilo ;  
A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;  
R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno ;  
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; estando el grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo ; representando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un metilo o forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les porta, una morfolina ;  
R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan cada uno un grupo fenilo, sustituido opcionalmente con uno o varios átomos o grupos elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o ciano en posición para ;  
R<sub>8</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;  
Y representa un hidrógeno, un halógeno, un grupo alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ; un ciano ; un grupo haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ;  
en forma de enantiómeros o de diaestereoisómeros o de mezclas de estas formas ;  
en el estado de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:  
R' es un NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, OR<sub>8</sub> ;  
R representa un metilo ;  
A y B, si están presentes, representan independientemente uno del otro, un -CH<sub>2</sub>- ;  
R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno ;

158

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 200174029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 48,338  
FECHA : JUNIO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073795-00000-0000

Fecha: 2010-06-18 16:58:22  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 159

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 132666994 | 15/06/2010 | 51,356,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                    |
|-------|-------------|-------------|-----------------------------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES |                                   |
|       |             | 1           | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN |
|       |             |             | TOTAL : \$ 554,000.00             |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

0010 14775-841-133-3

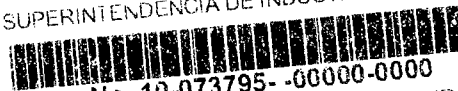
159

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 29,932  
FECHA : ABRIL 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-073795-00000-0000

Fecha: 2010-08-18 16:58:22  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios. 159

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175527354 | 19/04/2010 | 56,517,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

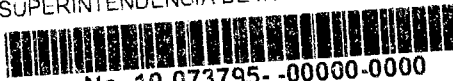
| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                              | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|---------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 113 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDA | 314,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                               | \$ 314,000.00  |

SON: TRESCIENTOS CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

0860 14775-841-133-3



No. 10-073795- -00000-0000

Fecha: 2010-06-18 16:58:22 Dep. 2020 DIR NUEVASCR  
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
SANOFI-AVENTIS

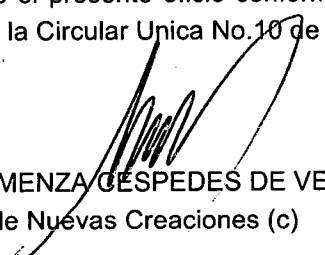
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 073795         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/FR2008/001748 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 18/07/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>09440</b>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **30 JUL 2010**  
adpa11