Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

[redacted] PETITORIO

02 078296 00

Radicacion : 02078296 00000000 Folios: 554
Fecha (AMD): 2002-09-03 16:29:03
Tramite : 911 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC n
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 20, Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, Francia.

Domicilio: Antony, Francia.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____

Número: _____

3 **REPRESENTANTE APODERADO**

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4 **INVENTOR (ES) (72)**

1- **Daniel ACHARD**
26 Rue Adrien Tessier,
94320 Thiais,
Francia

2- **Hervé BOUCHARD**
7 Allée de la Prévôté
94320 Thiais,
Francia.

3- **Jean BOUQUEREL**
40 Rue de l'émancipation,
93700 Drancy,
Francia.

4- **Bruno FILOCHE**
9 Avenue de Ceinture
94000 Creteil,
Francia.

5- **Serge GRISONI**
2 Impasse du Paradis,
94000 Creteil,
Francia.

6- **Augustin HITTINGER**
11 rue Gallieni,
91430 Igny,
Francia.

7- **Michael MYERS**
3 Allée du Prieuré,
78860 Saint Nom La Bretache,
Francia.

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/FR 01/00600 Fecha: 1 de marzo de 2001
Publicación Internacional No. WO 01/64632 A1 Fecha : 7 de septiembre de 2001

6 **Título (54)** DERIVADOS DE ACETIDINA, SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

CAVELIER ABOGADOS- Colo: 12457-841-003-5 MRE/mrm-id-51

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 205/004 ; A61K31/397

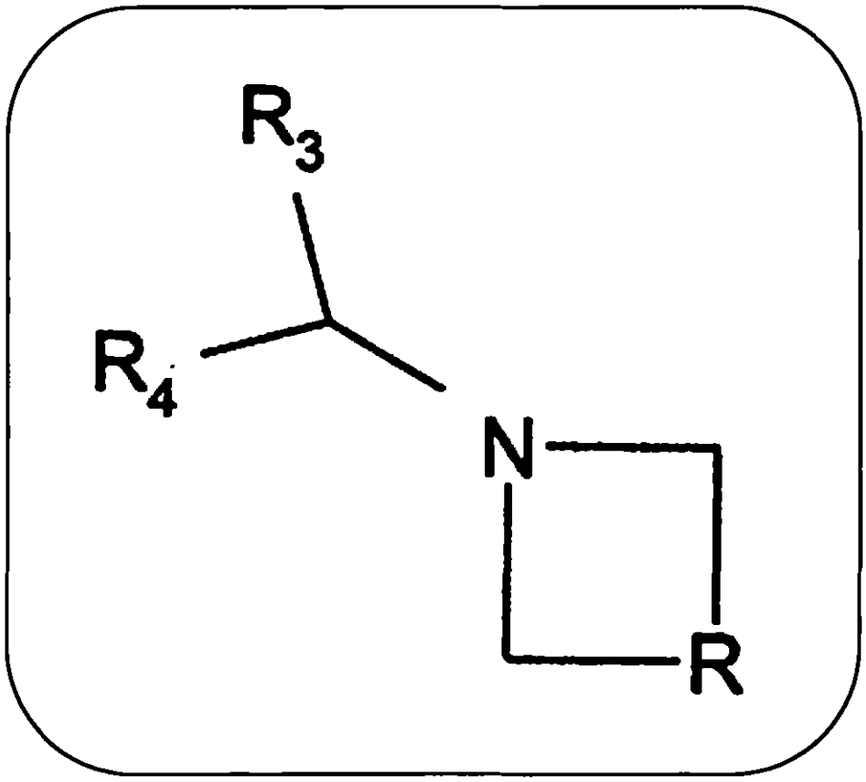
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	FR.	3 de marzo de 2000	00/02775

9 **Comprobante de pago No.:** 02-34,502 **Fecha:** 27 de mayo de 2002

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por 378.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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

11 **FIGURA CARACTERISTICA:**



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MRE/mrm-ld-51

ABOGADOS
EDIFICI SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

pour brevets, modèles d'utilité, dessins industriels, marques de fabrique, de service, noms commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales; marcas de fábrica, de servicio, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACIÓN Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
atteste que la présente certification de signature
a été apposée conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation

45 76

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné (s)

AVENTIS PHARMA S.A.

residente (s) en/domicilié (s) à Antony, France

por el presente nombro(amos) a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; CONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento 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; 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, oposición, 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 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.

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832; CONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILI FERRERO, tpa. 31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à Bogota, Colombie, Carrera 4ª Nº 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empechement temporaire ou définitif de celui-ci. La meme règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentantion moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'agissait d'empechement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empechement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentantion dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats ci-avant mentionés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorise(ons) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans jurisdiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépot de marques de fabrique, collectives, défensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et denominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et ci afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officieux ou personnes sans mandat.

Je soussigné Me Hervé Pommery
Notaire à Paris
Certifie matériellement
la signature de
Madame Magali LE PENNEC
Apposée sur la présent document

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.
Firma

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Signature légalisée par nous, Juan Manuel Botero Medina, Notaire Public Sixième du Cercle de Bogota, D.C., Colombie, après avoir comparé la photocopie avec le document original qui nous a été présenté.
27 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS
WP\PODERE-6 (MINUTA Nº 12.1.13.2.f)

COMO NOTARIO SESTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2002

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

5

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

PARIS, FRANCIA

No. 4576
París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito **Cónsul General de Colombia en París**, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de **Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia**, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de Apoderada de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Pagados Derechos Consulares por valor de US$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)
Total: US$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

DOY FE QUE EL PRESENTE ES COPIA FIEL DEL CIRCULO DE BOGOTA, MADE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2002
JUAN MANUEL S. ...RO MEDINA
NOTARIO

12, RUE DE BERRI - 75008 PARIS - TÉL..: 01 53 93 91 91 - TÉLÉFAX : 01 42 89 92 92

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAROL
Res. Ministerio No. 2680/91

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL TEXTO
2000 DEC 12 A 10:21
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
b08553

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO QUE ANTECEDE EN EL
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores. Apostilla. [illegible] del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa.

FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2680/91

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US$22.oo). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2680/91

CODIGO NOTARIO 0127 DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Jean Jacques H. Torpin.

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ ARAJAS
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

NO SE ACEPTAN ENMENDADURAS NI RASPADURAS EN EL RECIBO

2000 DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DE SU PROPIA LAS FUNCIONES QUE LE SON

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

27 AGO 2002

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA D. COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

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

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: **AVENTIS PHARMA S.A.**

Poder conferido el: 31-10-2002

Yo, GERMÁN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señora Jefe,

GERMÁN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

COMO NOTARIO ... CIRCULO DE BOGOTA, ... CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA
27 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Acepto:
EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

26 JUN 2002

NOTARIO [illegible] DE BOGOTA

Compareció

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

28379274 - 438019

900832 - 31929

y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma este diligencia.

NOTARIA SEXTA
PEDRO NEMDEZ
TRUJILLO

COPIA NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

27 AGO 2002

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

(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
7 septembre 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/64632 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 205/04, 205/06, 403/10, 403/04, 409/14, 403/14, 409/06, 401/12, 409/12, 401/06, 403/06, A61K 31/397, A61P 25/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00600

(22) Date de dépôt international : 1 mars 2001 (01.03.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/02775 3 mars 2000 (03.03.2000) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: ACHARD, Daniel; 26, rue Adrien Tessier, F-94320 Thiais (FR). BOUCHARD, Hervé; 7, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOUQUEREL, Jean; 40, rue de l'Emancipation, F-93700 Drancy (FR). FELOCHE, Bruno; 9, avenue de Ceinture, F-94000 Créteil (FR). GRISONI, Serge; 17, rue Babeuf, F-94600 Choisy le Roi (FR). HITTINGER, Augustin; 11, rue Galliéni, F-91430 Igny (FR). MYERS, Michael; 3, allée du Prieuré, F-78860 Saint Nom la Bretèche (FR).

(74) Mandataire : MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

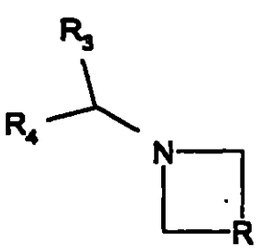
(84) États désignés *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: AZETIDINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES D'AZETIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a compound of formula (I) wherein R represents a CR_1R_2 radical, $C=C(R_3)SO_2R_4$ or $C=C(R_7)SO_2alk$. their preparation and pharmaceutical compositions containing them.

(57) Abrégé : Composé de formule (I) dans laquelle R représente un radical CR_1R_2, $C=C(R_3)SO_2R_4$ ou $C=C(R_7)SO_2alk$, leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

WO 01/64632 A1

10

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 00007	POUR SUITE À DONNER	Voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR 01/ 00600	Date du dépôt international (*jour/mois/année*) 01/03/2001	Date de priorité (*jour/mois/année*) 03/03/2000
Classification internationale des brevets (CIB) ou classification nationale et CIB C07D205/04		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 2 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent _____ feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée quant à la nouveauté l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 07/09/2001	Date d'achèvement du présent rapport 16/02/2002
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office Européen des Brevets D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fonctionnaire autorisé VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Formulaire PCT/IPEA/409 (feuille de couverture) (juillet 1998)

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR 01/ 00600

I. Base du rapport

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international se base sur la demande telle que déposée initialement.

III. Absence de formulation d'opinion à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

2. La question de savoir si l'invention dont la protection est demandée semble être nouvelle impliquer une activité inventive ou être susceptible d'application industrielle n'a pas fait et ne fera pas l'objet d'un examen préliminaire international (article 34.4. a) i) ii PCT ; cf. également le rapport de recherche de recherche internationale) en ce qui concerne :

2.1 les demandes comportant des revendications indépendantes non nécessaires (il n'est généralement pas nécessaire d'avoir plus d'une revendication indépendante de la même catégorie ; article 6 PCT) ;

2.2 un objet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche (article 17.2.a), règle 66.1.e) PCT).

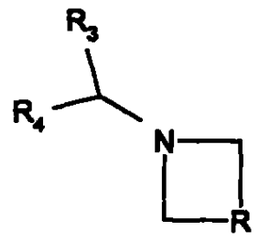
V. Déclaration motivée selon l'article 35.2 quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

3. Dans la mesure où l'examen préliminaire international a été effectué (cf. point III ci-dessus), il convient de faire l'observation suivante (article 35.2. et 3.b), règle 70.7 et 70.8.ii) PCT) :

A la lumière des documents cités dans le rapport de recherche internationale, il est considéré comme évident que l'invention dont la protection est demandée dans les revendications indépendantes répond aux critères énoncés à l'article 33.1) PCT, c.-à-d. qu'elle semble être nouvelle, impliquer une activité inventive et être susceptible d'application industrielle.

DERIVES D'AZETIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

La présente invention concerne des dérivés de formule :



(I)

leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

R représente un radical CR_1R_2, $C=C(R_8)SO_2R_8$ ou $C=C(R_7)SO_2alk$,

soit R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_9)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_9)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_8$, $-CO-R_8$, -CO-cycloalkyle, $-SO-R_8$, $-SO_2-R_8$, $-C(OH)(R_{12})(R_9)$, $-C(OH)(R_9)$(alkyle), $-C(=NOalk)R_8$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_8$, $-CH_2-CH(R_9)NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalk)R_8$, $-CH(R_9)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_9)NHSO_2alk$, $-CH(R_9)NHCONHalk$ ou $-CH(R_9)NHCOalk$,

soit R_1 représente un radical alkyle, $NH-R_{15}$, cyano, $-S-alk-NR_{16}R_{17}$, $-CH_2-NR_{18}R_{19}$, ou $-NR_{20}R_{21}$ et R_2 représente un radical $-C(R_9)(R_{11})(R_{12})$,

R_3 et R_4, identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusi urs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle,

alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou -alk-$NR_{24}R_{25}$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-$NR_{24}R_{25}$, -$CONR_{22}R_{23}$, -alk-$NR_{24}R_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_6 représente un radical Ar ou Het,

R_7 représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle,

R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_9 représente un radical -CO-$NR_{26}R_{27}$, -COOH, -COOalk, -CH_2OH, -NH-CO-NH-alk, -CH_2-NHR_{28} ou -NHCOOalk,

R_{10} représente un radical Ar ou Het,

R_{11} représente un radical -SO_2-alk, -SO_2-Ar, -SO_2-Het,

R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,

R_{13} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_{14} représente un radical Ar, Het, -alk-Ar ou -alk-Het,

R_{15} représente un radical alkyle, cycloalkyle ou -alk-$NR_{29}R_{30}$,

R_{16} et R_{17}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{18} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_{19} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, $-SO_2$alk, -CO-NHalk ou -COOalk,

ou bien R_{18} et R_{19} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

$-NR_{20}R_{21}$ représente un hétérocycle monocyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 8 chaînons et contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, azote et soufre,

R_{22} et R_{23}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{22} et R_{23} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{24} et R_{25}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R_{24} et R_{25} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont

rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH_2,

R_{26} et R_{27}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar, -alk-Het, Het, -alk-$N(alk)_2$, R_{26} et R_{27} peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,

R_{28} représente un radical -CH_2-alk, benzyle, -SO_2alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyle, cycloalkylcarbonyle, -CO-$(CH_2)_n$OH,

n est égal à 1, 2 ou 3,

R_{29} et R_{30}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{29} et R_{30} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{31} et R_{32}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar ou –alk-Ar ou bien R_{31} et R_{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -$CONR_{22}R_{23}$, -CO-NH-$NR_{24}R_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, -alk-$NR_{24}R_{25}$, -$NR_{24}R_{25}$, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF_3, OCF_3, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO_2NH_2,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, -$CONR_{22}R_{23}$, hydroxy, hydroxyalkyle, oxo ou SO_2NH_2.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, sauf mention contraire, les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone.

Parmi les radicaux alkyle on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle. Parmi les radicaux alcoxy on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy.

Parmi les radicaux cycloalkyle, on peut citer les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

Les radicaux hétérocycloalkyle sont des radicaux cycloalkyle dont au moins un des atomes de carbone est remplacé par un hétéroatome choisi parmi

azote, soufre et oxygène. Parmi ceux-ci on peut citer les cycles pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle.

Les radicaux hétérocyclényle sont des radicaux cycloalkyle dont au moins un atome de carbone est remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et qui contient au moins une double liaison carbone-carbone ou carbone-azote. Parmi les radicaux hétérocyclényle on peut citer les cycles 1,2,3,4-tétrahydrohydropyridinyle, 3,6-dihydropyridyle, 1,2-dihydropyridyle, 1,4-dihydropyridyle, 1,2,3,6-tétrahydropyridinyle, 1,4,5,6-tétrahydropyrimidinyle, 2-pyrrolinyle, 3-pyrrolinyle, 2-imidazolinyle, 2-pyrazolinyle, 3,4-dihydro-2*H*-pyrane, dihydrofuranyle, et fluorodihydrofuranyle. Les préférés sont les cycles 3,6-dihydropyridyle.

Le terme halogène comprend chlore, fluor, brome et iode.

Parmi les hétérocycles représentant Het, on peut citer les hétérocycles suivants : benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, indolinyle, indolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pipéridyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényle.

Lorsque R_3 et/ou R_4 représentent indépendamment un phényle substitué celui-ci est de préférence mono, di ou trisubstitué.

Lorsque R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

Lorsque R_{18} et R_{19} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10

chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

L'hétérocycle formé par $NR_{20}R_{21}$ est de préférence azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle, pipérazinyle ou imidazolyle.

Lorsque R_{22} et R_{23} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

Lorsque R_{24} et R_{25} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

Lorsque R_{26} et R_{27} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

Lorsque R_{29} et R_{30} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

Lorsque R_{31} er R_{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

De façon préférentielle,

R représente un radical CR_1R_2,

soit R_1 représente un atome d'hydrogène, et R_2 représente un radical $-C(R_9)(R_{11})(R_{12})$ ou $C(R_9)(R_9)(R_{10})$,

soit R_1 représente un radical alkyle et R_2 représente un radical $-C(R_9)(R_{11})(R_{12})$,

R_3 et R_4, identiques ou différents, représentent soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_{22}R_{23}$, hydroxyalkyle, ou $-alk-NR_{24}R_{25}$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_{22}R_{23}$, $-alk-NR_{24}R_{25}$ ou hydroxyalkyle,

R_8 représente un atome d'hydrogène,

R_9 représente un radical $-CO-NR_{26}R_{27}$, -COOalk, $-CH_2OH$, -NH-CO-NH-alk, $-CH_2-NHR_{28}$ ou -NHCOOalk,

R_{10} représente un radical Ar ou Het,

R_{11} représente un radical $-SO_2$-alk, $-SO_2$-Ar, $-SO_2$-Het,

R_{12} représente représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,

R_{22} et R_{23}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{22} et R_{23} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

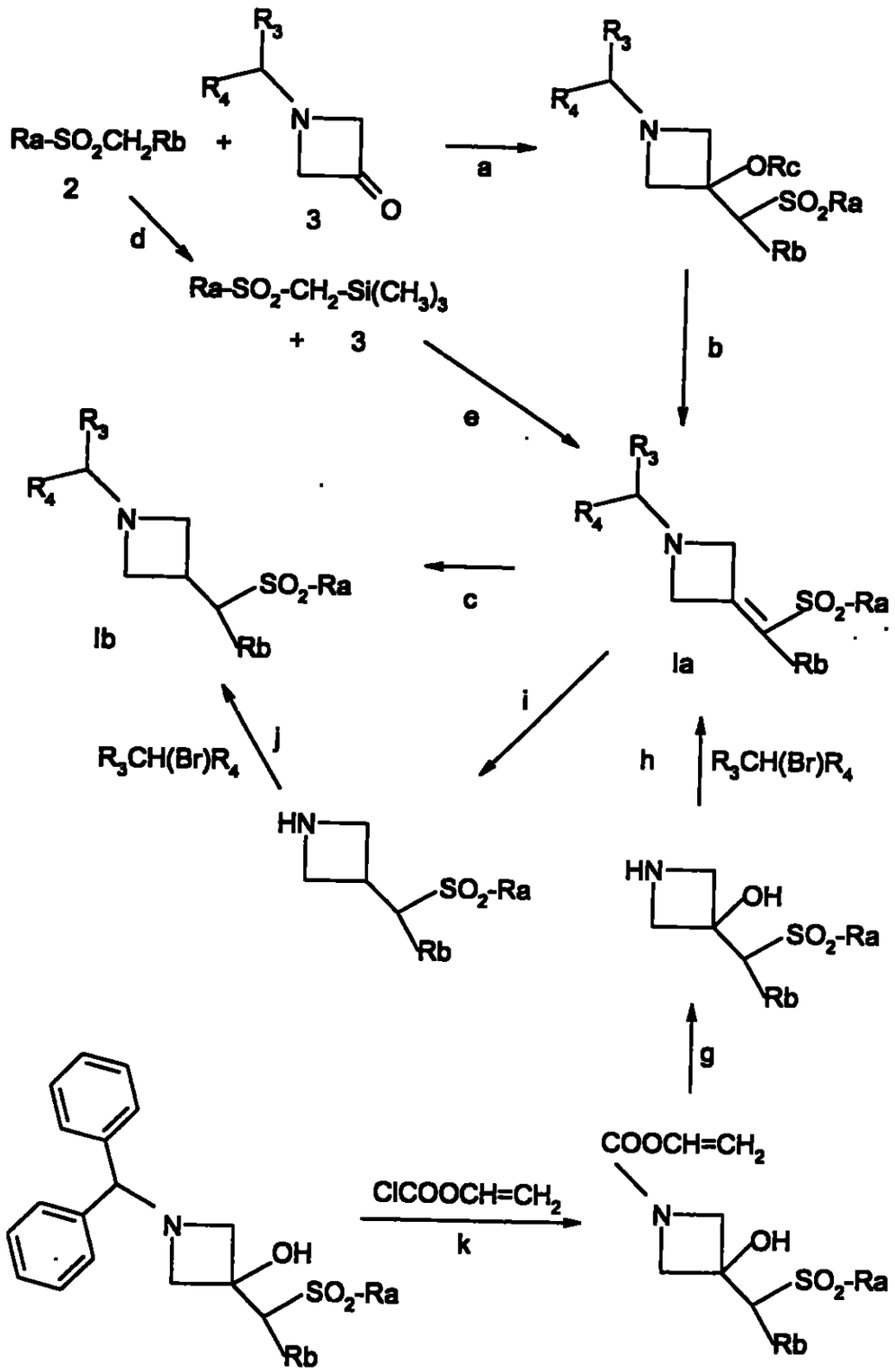
R_{24} et R_{25}, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, hydroxyalkyle ou bien R_{24} et R_{25} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, -CO-NH_2,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOalk, -$CONR_{22}R_{23}$, alkylsulfonyle, hydroxyalkyle, -alk-$NR_{24}R_{25}$, -$NR_{24}R_{25}$, hydroxy, CF_3, OCF_3, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO_2NH_2,

Het représente un cycle benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, furyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle ou thiényle.

Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme d'énantiomères et de diastéréoisomères. Ces isomères optiques et leurs mélanges font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_9)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_9 représente un atome d'hydrogène, R_{11} représente un radical -SO_2-Ar, -SO_2-Het ou -SO_2alk et R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het et les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C=C(R_5)SO_2R_9$ ou $C=C(R_7)SO_2$alk peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :


Ra-SO2CH2Rb
2
3
a
ORc
SO2Ra
Rb
d
Ra-SO2-CH2-Si(CH3)3
b
e
c
Ib
Ia
i
j
R3CH(Br)R4
h
HN
OH
g
COOCH=CH2
ClCOOCH=CH2
k

dans ces formules, soit Ra représente un radical alkyle, Het ou Ar et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, soit Ra représente un radical Ar ou Het et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R_3, R_4, Ar et Het ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Les réactions d et e ne peuvent être utilisées que lorsque Rb est un atome d'hydrogène.

La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

La réaction de déshydratation b s'effectue généralement par toute méthode de déshydratation connue de l'homme de l'art permettant de déshydrater un alcool pour obtenir l'alcène correspondant. De préférence, on prépare le dérivé acétyloxy par action de chlorure d'acétyle, au sein d'un solvant inerte tel que la pyridine, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C puis on traite avec une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (soude par exemple), un carbonate de métal alcalin (carbonate de sodium ou de potassium par exemple), une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), la 4-diméthylaminopyridine, le diaza-1,8-bicyclo[5.4.0]undécène-7, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. L'acétyloxy intermédiaire peut être isolé ou non. L'acétyloxy peut aussi être préparé directement dans le milieu réactionnel de la réaction a.

La réduction c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alccol aliphatique (1-4C) (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple) ou un mélange de ces solvants, en présence de $NaBH_4$, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel

La réaction d s'effectue par action de chlorure de triméthylsilyle, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence de n-butyllithium, à une température de -70°C.

La réaction e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

La réaction f s'effectue généralement au sein d'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température de 0°C à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'hydrolyse g s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (dioxane par exemple), au moyen d'acide chlorhydrique, à une température voisine de 20°C.

Les réactions h et j s'effectuent de préférence au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, en présence d'une base tel qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

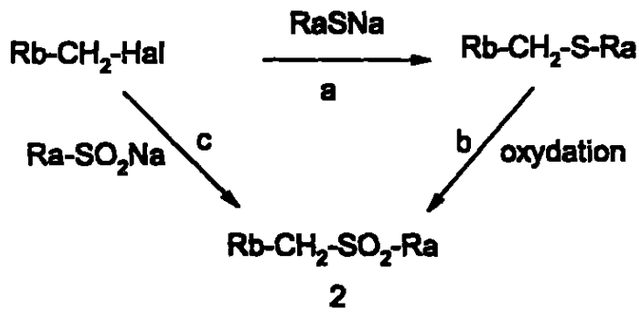
La réaction i s'effectue sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que le palladium ou l'un de ses dérivés, au sein d'un solvant inerte tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 15°C et 60°C.

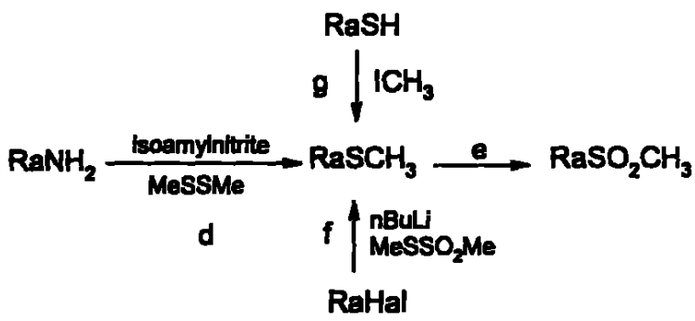
La réaction k s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les dérivés $R_3CH(Br)R_4$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933). Généralement, on brome l'alcool correspondant R_3CHOHR_4 au moyen d'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les alcools correspondants R_3CHOHR_4 sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par PLASZ A.C. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 527 (1972).

Les intermédiaires de formule 2 peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. Notamment, on opère selon les schémas réactionnels suivants :





dans ces formules Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, chlore, brome ou iode, Ra et Rb ont les mêmes significations que précédemment mentionnées pour le dérivé 2.

La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou un alcool aliphatique 1-4C, à une température comprise entre 20°C et 30°C.

Les réactions b et e s'effectuent par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphtalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 25°C. On peut utiliser également le peroxyde d'hydrogène, éventuellement en présence d'un oxyde métallique (tungstate de sodium) ou un periodate (periodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par

exemple), l'acide acétique, l'eau ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0 et 60°C. Il est également possible d'opérer au moyen de tertiobutylhydroperoxyde en présence de tétraisopropylate de titane au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple) ou un mélange eau-alcool, à une température voisine de 25°C ou au moyen d'oxone^{R} (peroxymonosulfate de potassium), au sein d'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), en présence d'eau, d'acide acétique ou d'acide sulfurique, à une température voisine de 20°C.

La réaction c s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue sous atmosphère inerte (argon), à une température comprise entre 50°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

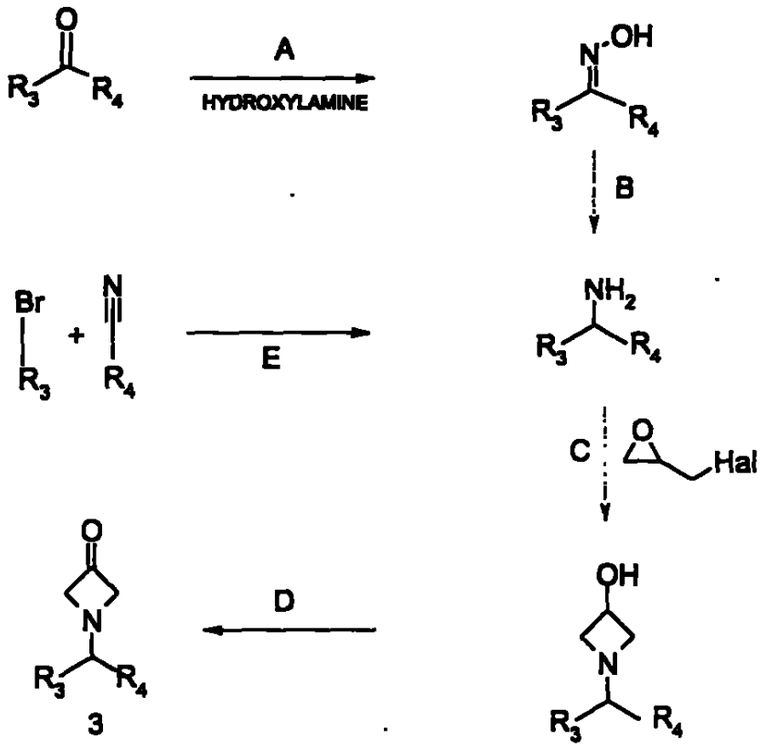
La réaction f s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne ou un éther aliphatique (éther éthylique par exemple), à une température voisine de -70°C.

La réaction g s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, un éther aliphatique (éther éthylique par exemple) ou un alcool aliphatique 1-4C, en présence d'une base (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 0°C et 60°.

Les dérivés de formule Rb-CH_2-Hal sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples. En particulier, on halogène le dérivé méthylé ou l'alcool correspondant, au moyen d'un agent d'halogénation tel que l'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température voisine de 20°C ou le N-bromo ou N-chlorosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrachlorométhane, à la

température d'ébullition du milieu réactionnel. Les dérivés méthylés ou les alcools correspondants sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par BRINE G. A. et coll., J. Heterocyl. Chem, 26, 677 (1989) et NAGARATHNAM D., Synthesis, 8, 743 (1992) et dans les exemples.

Les azétidinones de formule 3 peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par KATRITZKY A.R et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), ou DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) et dans les exemples. On opère généralement selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

Dans l'étape A, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), éventuellement n présence d'un hydroxyde de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape B, la réduction s'effectue généralement, au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofuranne à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape C, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), en présence d'hydrogénocarbonate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Dans l'étape D on oxyde de préférence au sein de DMSO, au moyen du complexe trioxyde de soufre-pyridine, à une température voisine de 20°C ou au moyen de diméthylsulfoxyde, en présence de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine, à une température comprise entre -70 et -50°C.

Dans l'étape E, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Après hydrolyse avec un alcool, l'imine intermédiaire est réduite *in situ* par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

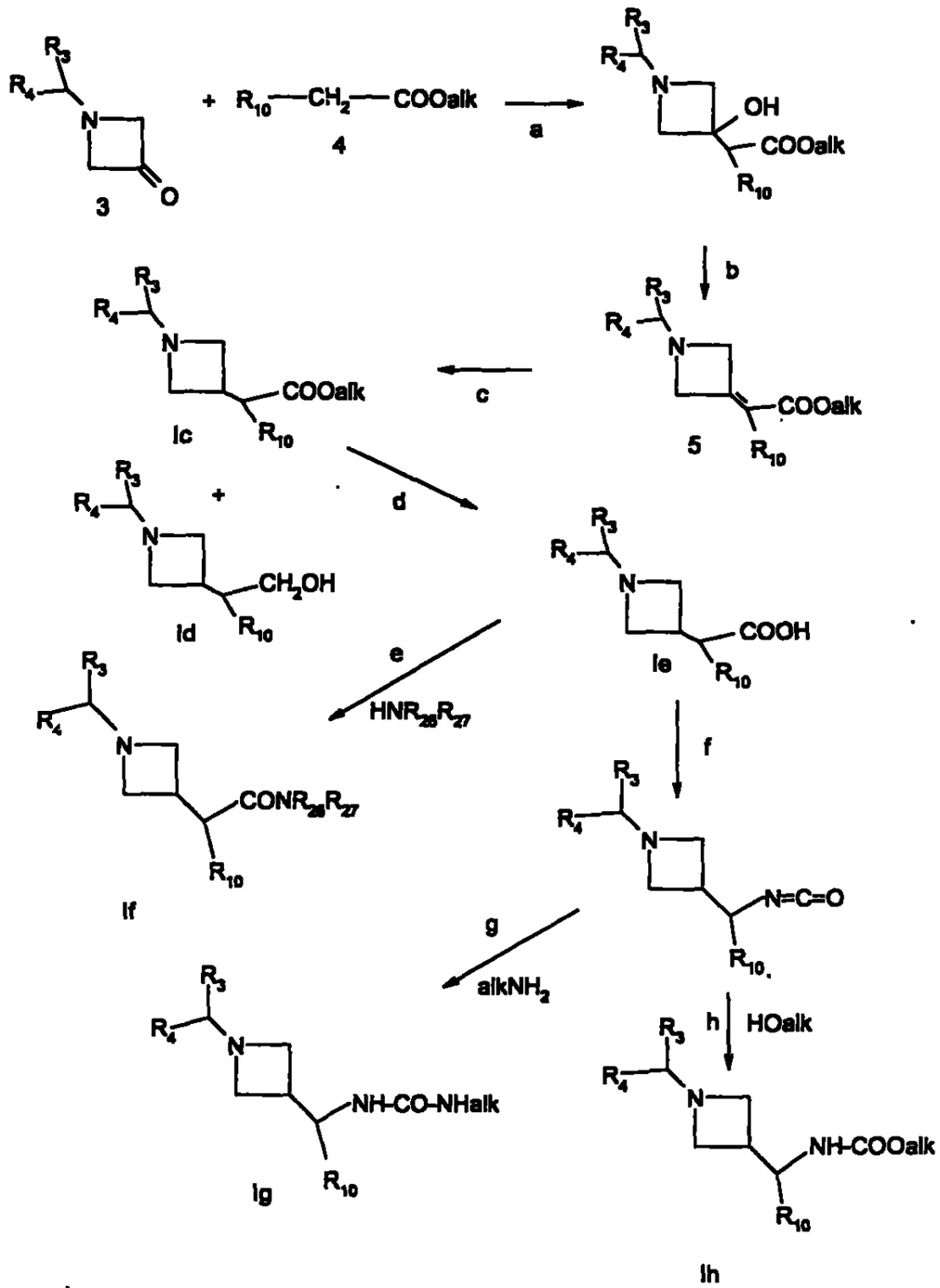
Les dérivés R_3-CO-R_4 sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet.

Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

Les dérivés R_3Br sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BRANDSMA L. et coll., Synth. Comm., 20 (11) 1697 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et coll., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. et coll., Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Les dérivés R_4CN sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BOUYSSOU P. et coll., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical $-CO-NR_{26}R_{27}$, -COOH, -COOalk, $-CH_2OH$, -NHCOOalk ou -NH-CO-NH-alk et R_{10} représente un radical Ar ou Het peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules R_3, R_4, R_{10}, R_{28} et R_{27} ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

Les dérivés de formule 4 sont commercialisés ou peuvent être obtenus par estérification des acides correspondants éventuellement sous une forme activée telle que le chlorure d'acide. Les acides sont commercialisés ou peuvent être obtenus à partir des dérivés méthylés correspondants selon la méthode décrite par JP. HANSEN et coll., J. Heteocycl., 10, 711 (1973).

La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butylate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C.

La réaction b s'effectue généralement par toute méthode de déshydratation connue de l'homme de l'art permettant de déshydrater un alcool pour obtenir l'alcène correspondant et notamment les méthodes décrites précédemment.

La réduction c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (1-4C) tel que le méthanol, un solvant chloré tel que le chloroforme, le dichlorométhane ou un mélange de ces solvants, en présence de $NaBH_4$, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. On opère de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence d'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

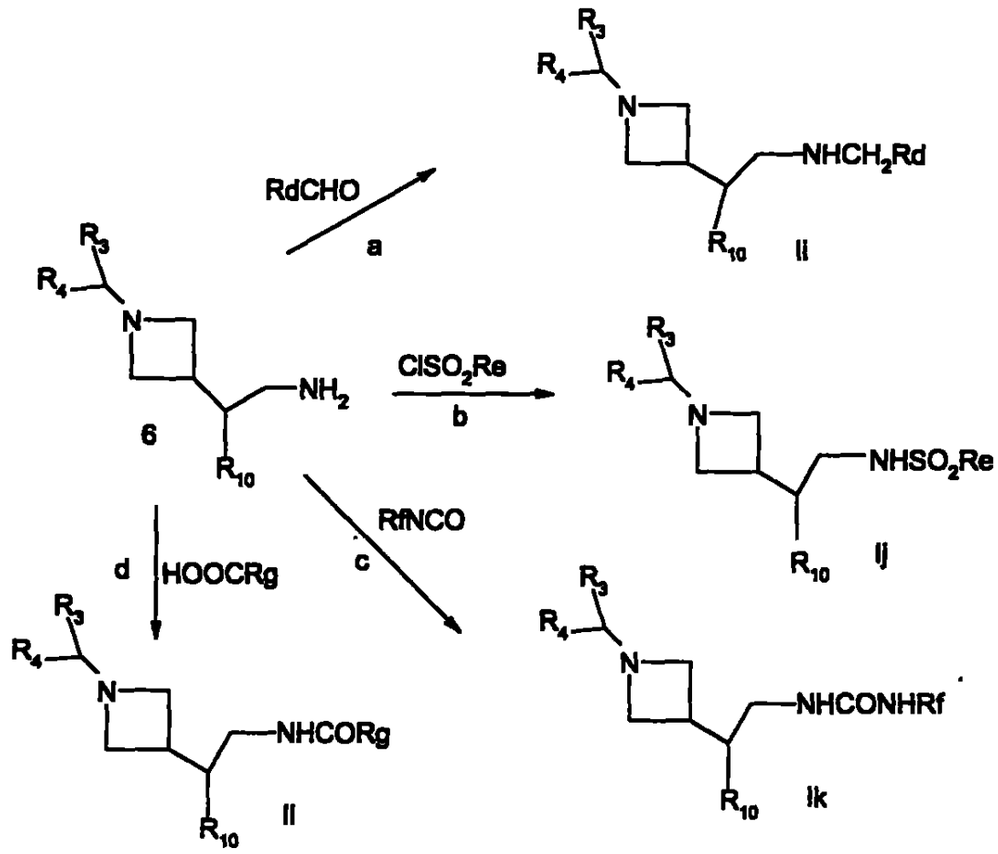
La réaction e s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule. De préférence, lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le

N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide); on opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3:0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

La réaction f s'effectue par réarrangement de CURTIUS, en présence de diphénylphosphorazide et de triéthylamine, au sein du toluène, à une température voisine de 50°C.

Pour les réactions g et h, on opère directement au sein du milieu réactionnel de l'étape g à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ pour lequel R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical $-CH_2-NHR_{28}$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la formule (I), Rd représente un radical alkyle ou phényle, Re représente un radical alkyle, Rf représente un radical alkyle, Rg représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)_nOH$, n est égal à 1, 2, 3.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alccol aliphatique (1-4C) (méthanol par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple) ou le tétrahydrofuranne, en présence d'une base telle que $NaBH(OCOCH_3)_3$, à une température voisine de 20°C.

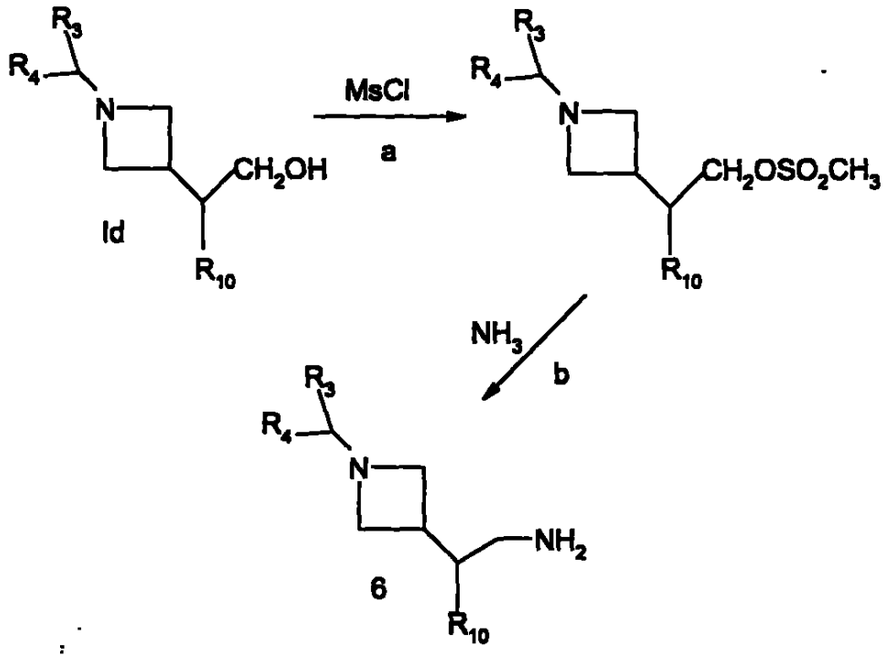
L'étape b s'effectue génralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple), en présence d'une base organique

telle que la triéthylamine, la diméthylaminopyridine, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

Les dérivés 6 peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

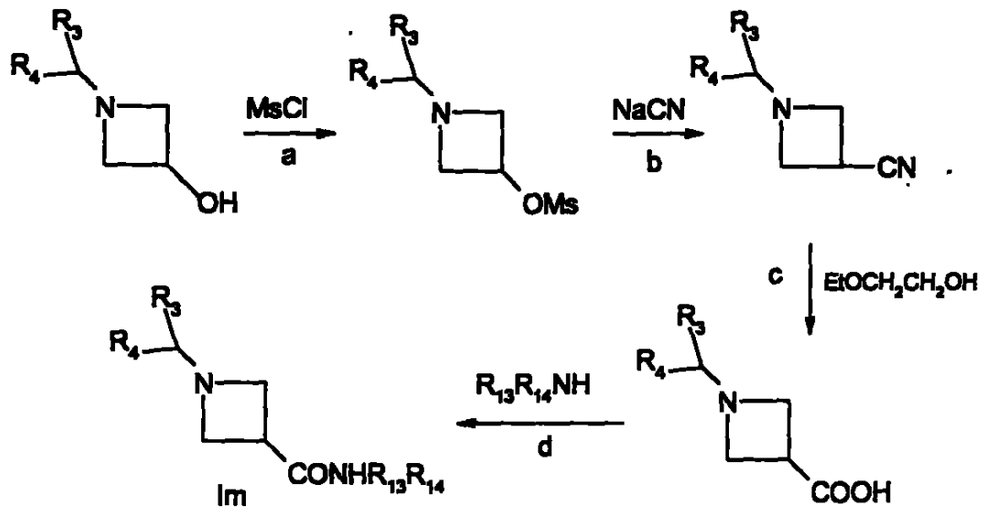


Dans ces formules R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ms est un radical méthylsulfonyloxy.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence de triéthylamine, à une température comprise entre 10 et 20°C.

L'étape b s'effectue généralement avec de l'ammoniaque liquide dans le méthanol, en autoclave, à une température voisine de 60°C.

Les composés de formule (I) dans laquelle R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 est un radical $-CONR_{13}R_{14}$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_3, R_4, R_{13} et R_{14} ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ms représente un radical méthylsulfonyloxy et Et représente éthyle.

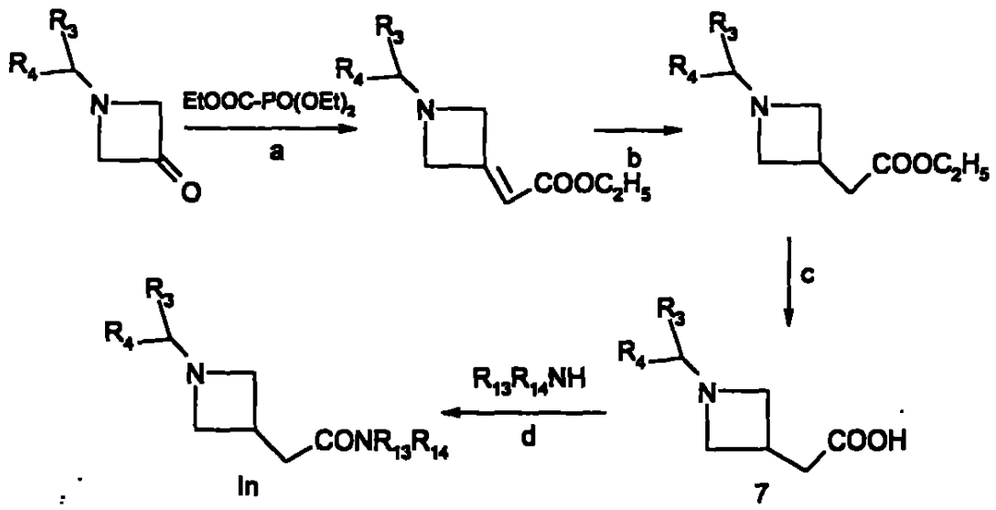
L'étape a s'effectue en présence de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), à une température voisine de 0°C.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un mélange d'eau et de diméthylformamide, à une température comprise entre 30 et 75°C.

L'étape c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un cyané à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. De préférence, on opère au moyen de potasse au sein d'un alcool aliphatique (1-4C) (éthanol par exemple) ou en milieu aqueux, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 est un radical $-CH_2-CONR_{13}R_{14}$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_3, R_4, R_{13} et R_{14} ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Et représente un radical éthyle.

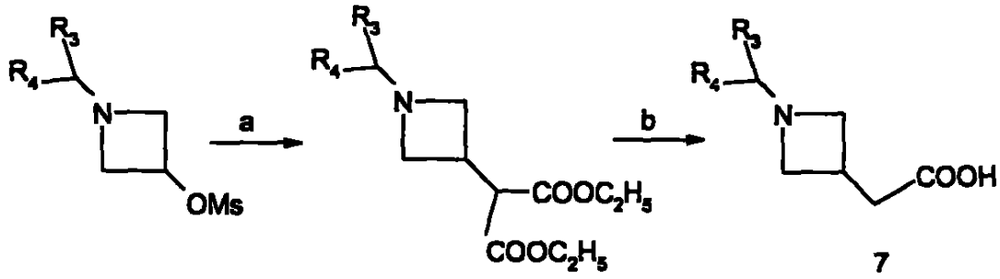
La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, ou un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b s'effectue généralement au moyen de $NaBH_4$, au sein de l'éthanol, à une tempéraure voisine de 0°C.

La réaction c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant sans toucher au reste de la molécule. On opère de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence d'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction d s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

Les intermédiaires 7 peuvent également être obtenus par synthèse malonique selon le schéma réactionnel suivant :



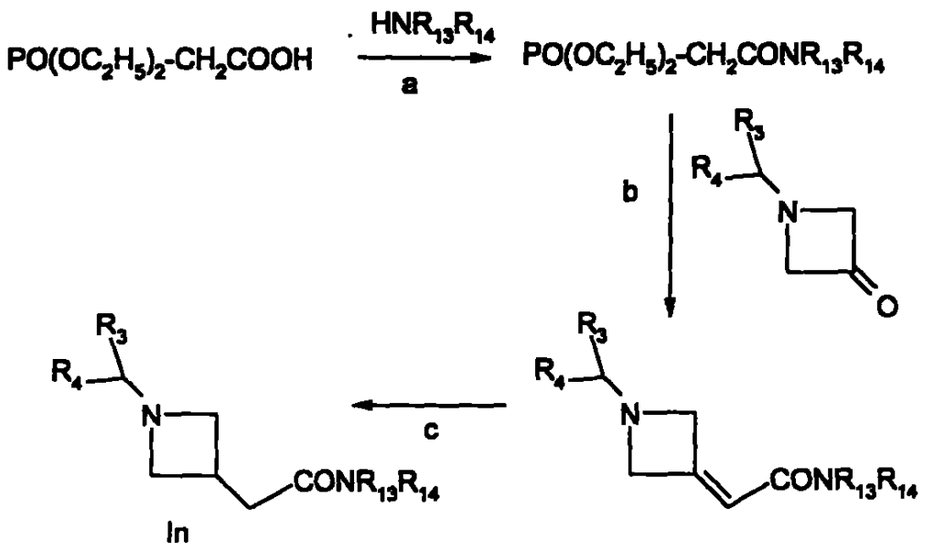
7

Dans ces formules Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

La réaction a s'effectue généralement par action de diéthylmalonate, au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'éthylate de sodium fraîchement préparé, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b s'effectue généralement en solution aqueuse d'acide chlorhyrique à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés In peuvent également être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



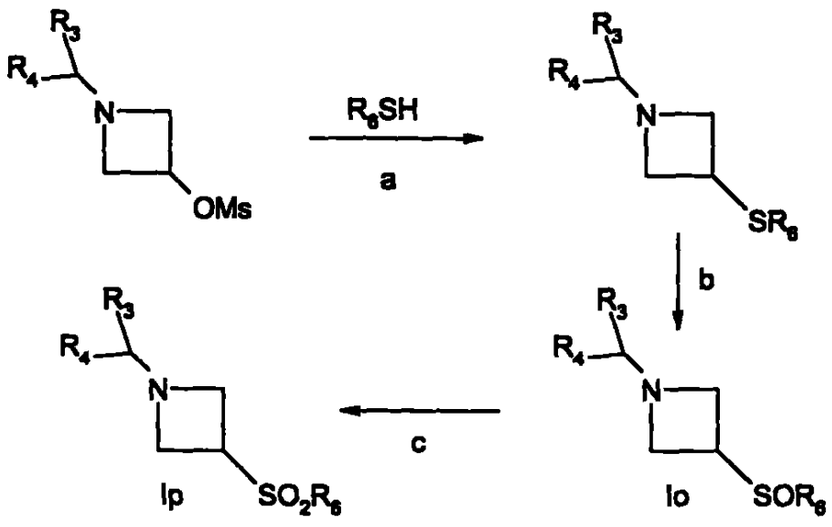
Dans ces formules R_3, R_4, R_{13} et R_{14} ont les mêmes significations que dans la formule (I).

L'étape a s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou le carbonate de potassium à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

La réduction de l'étape c s'effectue généralement au moyen de $NaBH_4$, au sein de l'éthanol, à une tempéraure de voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-SOR_6$ ou $-SO_2R_6$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



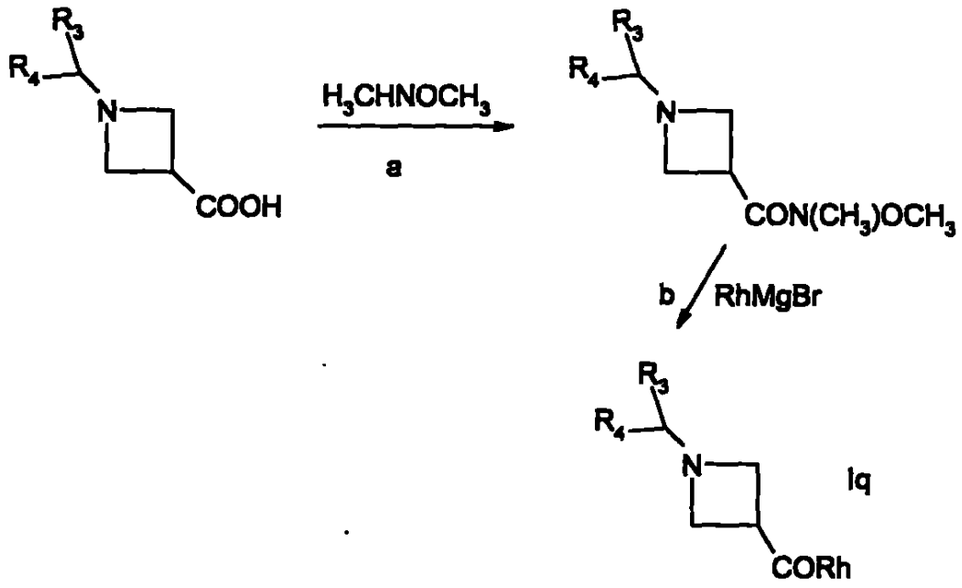
Dans ces formules R_3, R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ms est un radical méthylsulfonyloxy.

L'étape a s'effectue généralement dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne en présence d'une base minérale tel que l'hydrure de sodium, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape b s'effectue généralement par toute méthode de l'homme de l'art d'oxydation d'un dérivé soufré comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphtalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 25°C ou bien au moyen d'oxone au sein d'un mélange eau-alcool (méthanol, éthanol).

L'étape c s'effectue généralement par toute méthode de l'homme de l'art d'oxydation d'un dérivé sulfinyle. De préférence, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphtalique) ou bien au moyen d'oxone au sein d'un mélange eau-alcool (méthanol, éthanol).

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-COR_6$, ou -CO-cycloalkyle, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



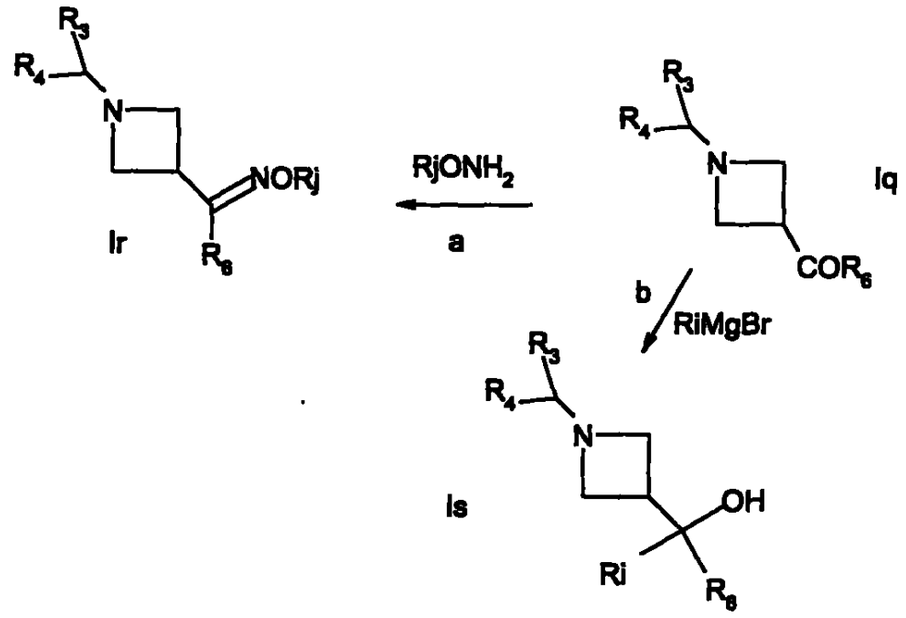
Dans ces formules, R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Rh a les mêmes significations que R_6 ou représente un radical cycloalkyle (3 à 10 atomes de carbone).

L'étape a s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

L' étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofuranne, à une température voisine de 0°C. Les organomagnésiens sont préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 est un radical $-C(OH)(R_6)(R_{12})$, $-C(OH)(R_6)$(alkyle),

-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6 ou -C(=NOalk)R_6 peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

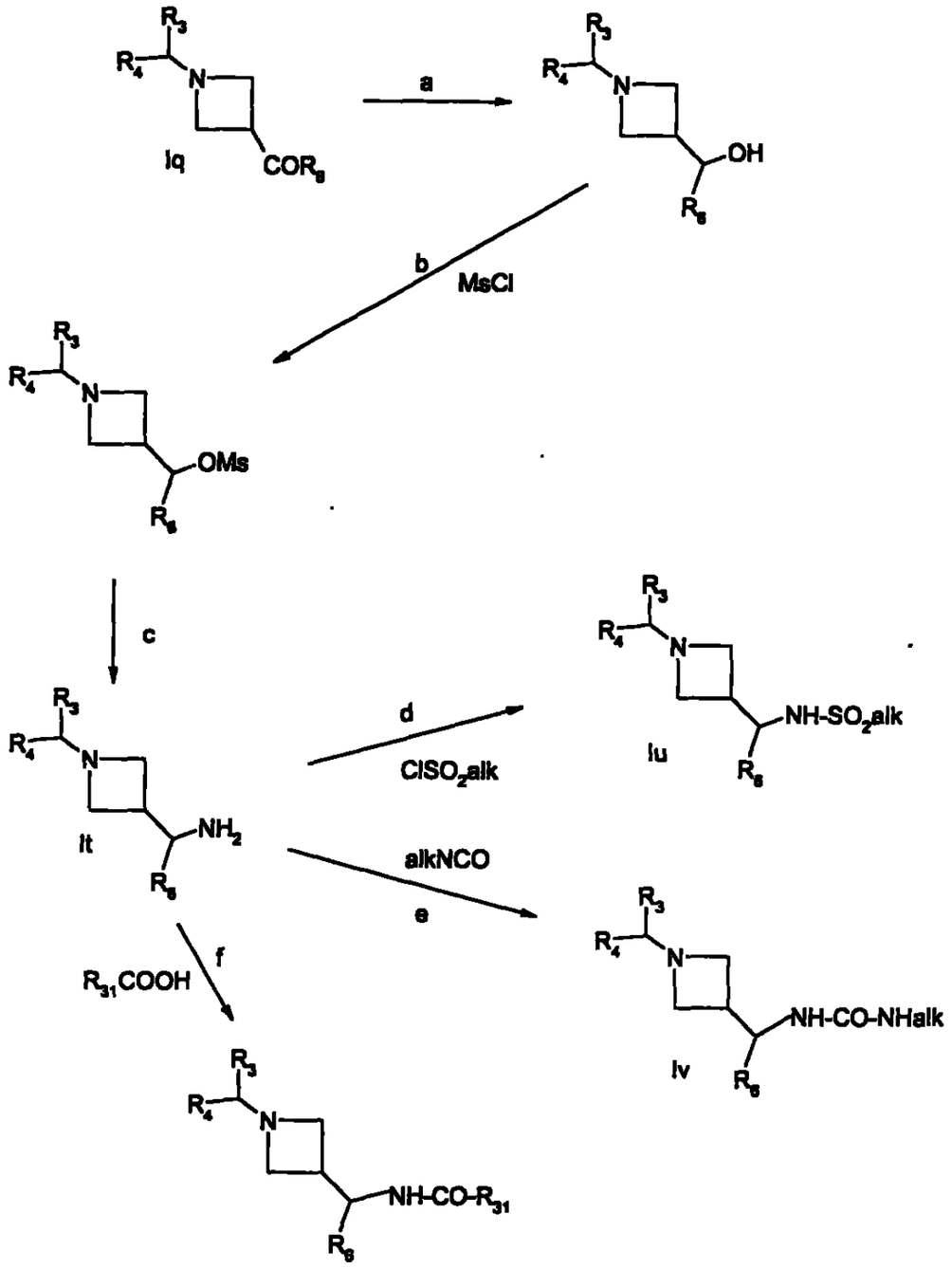


Dans ces formules, R_3, R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ri a les mêmes significations que R_{12} ou représente un radical alkyle (1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée) et Rj représente un radical alkyle (1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée) ou -CH_2-CH=CH_2.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (éthanol par exemple), en présence d'acétate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L' étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofuranne, à une température voisine de 0°C. Les organomagnésiens sont préparés selon les méthodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_9)NR_{31}R_{32}$, dans lequel R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène, $-CH(R_9)NHSO_2alk$, $-CH(R_9)NHCONHalk$ ou $-CH(R_9)NHCOR_{31}$, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_3, R_4, R_6 et R_{31} ont les mêmes significations que dans la formule (I), Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, alk représente un radical alkyle.

La réaction a s'effectue généralement au moyen de $NaBH_4$, au sein de l'éthanol, à une tempéraure de voisine de 20°C.

L'étape b s'effectue en présence de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), à une température voisine de 0°C.

L'étape c s'effectue au moyen d'ammoniaque liquide dans le méthanol, en autoclave à une température voisine de 60°.

L'étape d s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple) ou le tétrahydrofuranne, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, la diméthylaminopyridine, à une température voisine de 20°C.

L'étape e s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

L'étape f s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichloroéthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar peuvent être préparés par action d'un halogénure $HalR_{31}$ sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans

lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métalalcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CO-R_6$ sur une amine $HNR_{31}R_{32}$ pour laquelle R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple), en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à une température comprise entre 0°C et 70°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des radicaux alkyle, Ar ou -alk-Ar peuvent être préparés par action d'un halogénure $HalR_{32}$ sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome

d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_a)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar.

Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métalalcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_a)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar peuvent être préparés par action d'un aldéhyde RaCHO pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_a)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0°C et 50°C, en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_a)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar et R_{32} est un radical alkyle (2-6C)ou -alk(2-6C)-Ar peuvent être préparés par action d'un aldéhyde RaCHO pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un

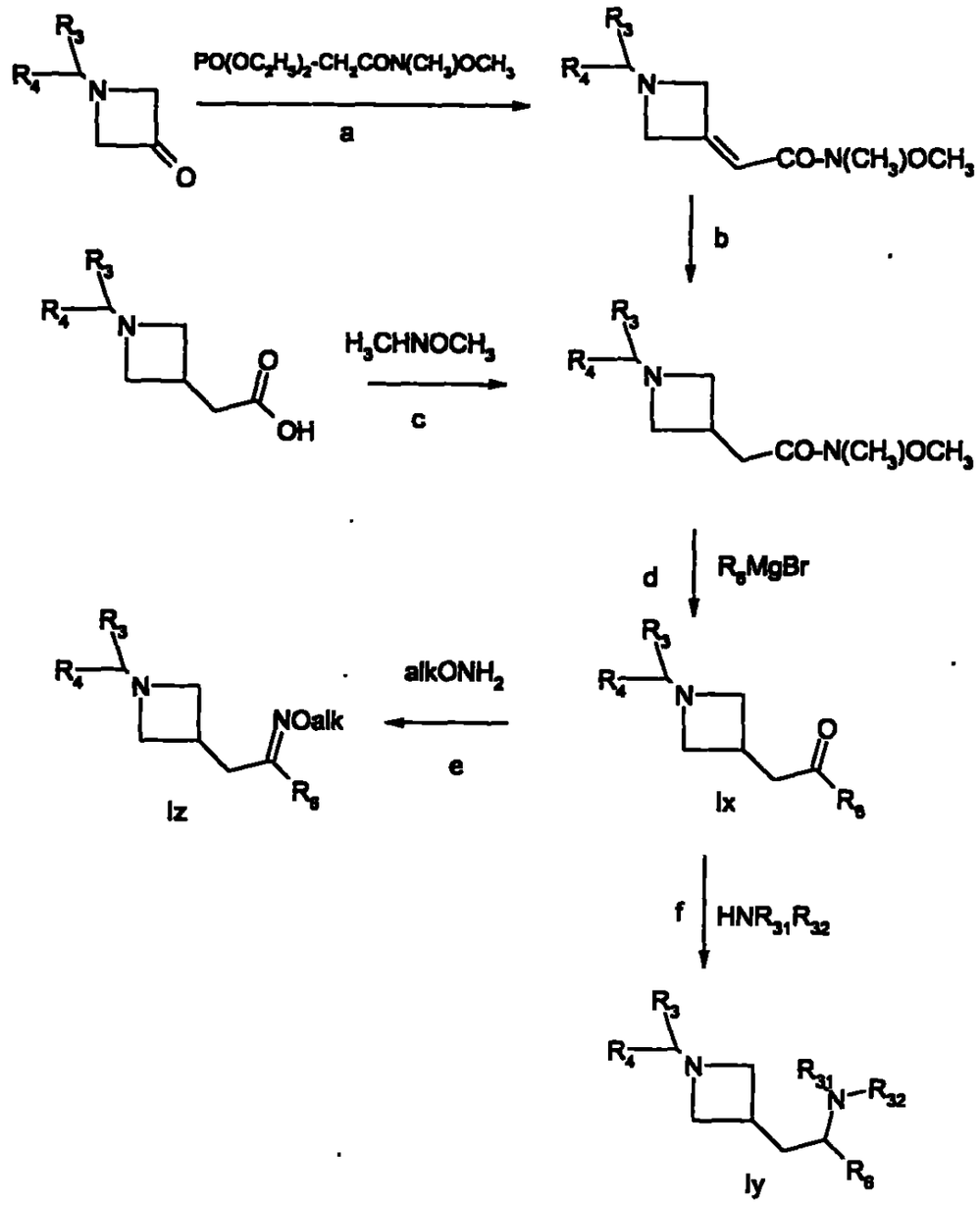
atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar.

Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0°C et 50°C, en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle peuvent être préparés par action d'un dihalogénure Hal-alk(2-5C)-Hal sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métalalcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH_2-COR_6$, $-CH_2-CH(R_6)-NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalk)R_6$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_3, R_4, R_6, R_{31}, R_{32} ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant tel que le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane) ou un mélange de ces solvants, en présence d'un agent réducteur tel que $NaBH_4$, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

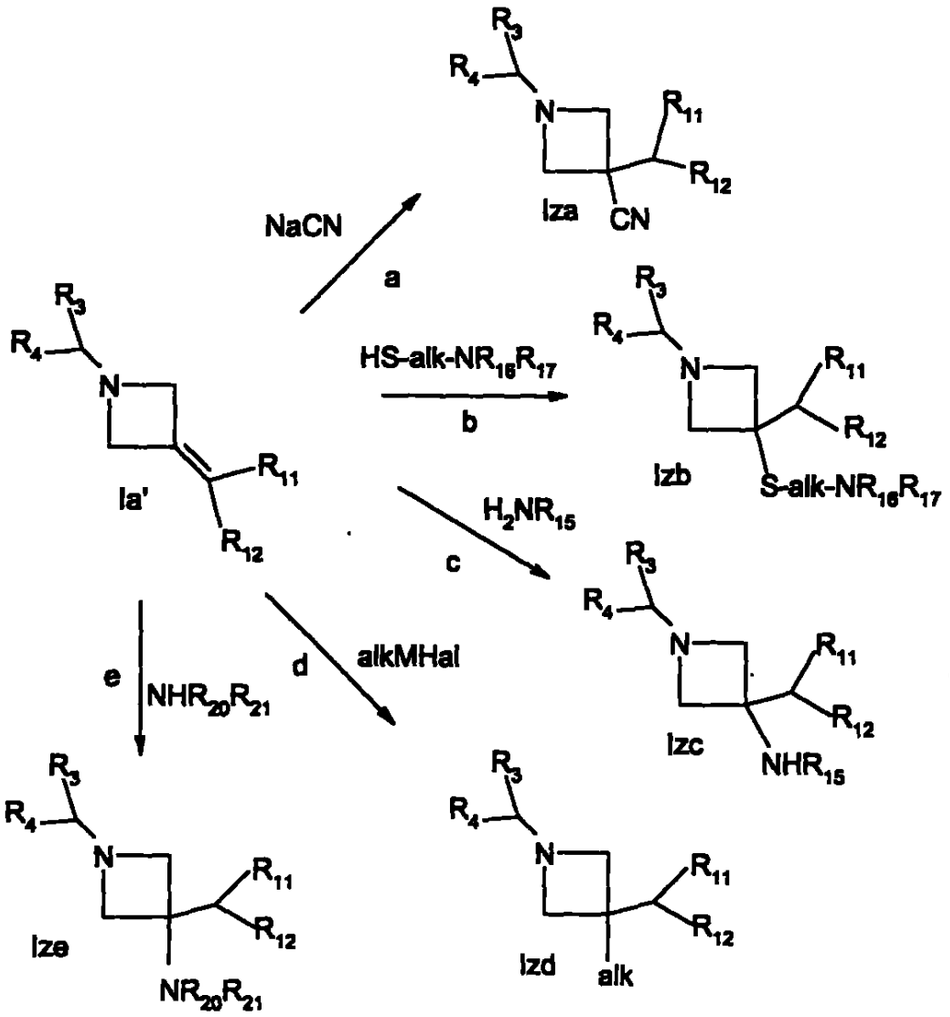
L'étape c s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule et notamment les méthodes préférées décrites précédemment.

L'étape d s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther comme le tétrahydrofuranne, à une température voisine de 0°C. Les organomagnésiens sont préparés selon les m'yhodes connues de l'homme de l'art telles que celles décrites dans les exemples.

L'étape e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphétique 1-4C tel que le méthanol, en présence d'acétate de sodium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape f s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple), en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à une température comprise entre 0°C et 70°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical cyano, -S-alk-$NR_{16}R_{17}$, -NHR_{15}, alkyle ou -$NR_{20}R_{21}$ et R_2 représente un radical -$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 est un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_3, R_4, R_{11}, R_{12}, R_{15}, R_{16} et R_{17} ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle, Hal représente un atome d'halogène et M représente un métal et de préférence le cuivre.

L'étape a s'effectue de préférence au sein d'un solvant polaire tel que le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 20 et 50°C.

L'étape b s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple)

ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L''étape d s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (éther éthylique), tétrahydrofuranne à une température comprise entre –78°C et 20°C .

L'étape e s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, le dichlorométhane; le dichloroéthane, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métam alcalin (carbonete de potassium par exemple) ou l'hydroxyde d'ammonium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} et R_{19} représentent un atome d'hydrogène peuvent être préparés par réduction du composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical cyano.

Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, l'éther éthylique, le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, en présence d'un agent réducteur tel que l'hydrure d'aluminium.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} représente un atome d'hydrogène et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, -SO_2alk, -CO-NHalk ou -COOalk peuvent être préparés par action d'un halogénure HalR_{19}, Hal représente un halogène sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} et R_{19} représentent un atome d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métalalcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} représente un radical alkyle et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, -SO_2alk, -CO-NHalk ou -COOalk peuvent être préparés par action d'un halogénure d'alkyle sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} représente un atome d'hydrogène et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, -SO_2alk, -CO-NHalk ou -COOalk.

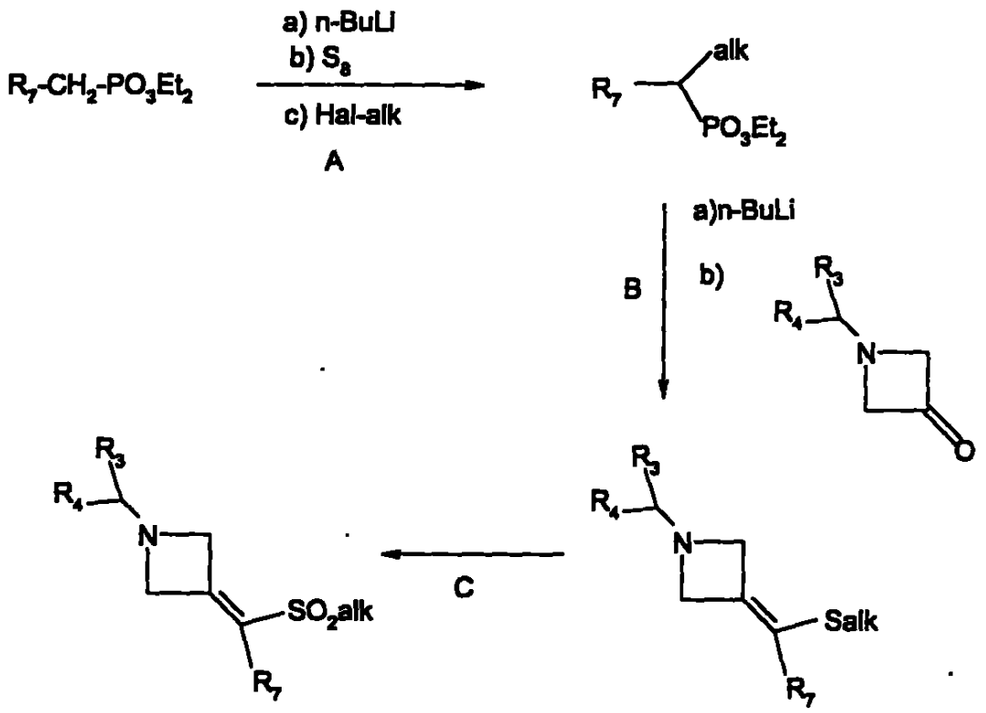
Cette réaction s'effectue dans un solvant polaire inerte tel que l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide, en présence d'une base organique ou minérale (carbonate de métalalcalin (sodium, potassium par exemple), trialkylamine (triéthylamine, diméthylaminapyridine par exemple)),

à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant, en présence éventuellement de palladium ou de l'un de ses sels ou complexes.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel soit R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ou $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, soit R_1 représente un radical alkyle, $NH-R_{15}$, cyano, $-S\text{-alk-}NR_{16}R_{17}$, $\text{-alk-}NR_{18}R_{19}$, ou $-NR_{20}R_{21}$ et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ et R_8 représente un radical alkyle peuvent être préparés par alkylation d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_8 est un atome d'hydrogène.

Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), un amidure de métal alcalin (amidure de sodium par exemple) ou un dérivé organométallique, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther aliphétique (éther éthylique) ou le tétrahydrofuranne, à une température comprise entre -78°C et 30°C, au moyen d'un agent d'alkylation tel qu'un halogènure d'alkyle ou un sulfonate d'alkyle.

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical $C=C(R_7)SO_2alk$ peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_3, R_4 et R_7 ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Hal représente un atome d'halogène

La réaction A s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (éther éthylique par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium ou le n-butyllithium, à une température comprise entre -70°C et -50°C, puis addition de soufre puis d'un halogénure d'alkyle (iodure, bromure par exemple).

La réaction B s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium ou le n-butyllithium, à une température comprise entre -70°C et -50°C, puis addition de l'azétidin-3-one, retour à température ambiante et hydrolyse.

La réaction C s'effectue par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles décrites précédemment.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par GREENE T.W. et coll., Protecting Groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, Jonh Wiley & Sons.

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

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon PIRCKLE 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).

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et particulièrement ceux de type CB1. Ce sont des antagonistes du récepteur CB1 et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres touchant au système nerveux central, au système immunitaire, au système cardio-vasculaire ou endocrinien, au système respiratoire, à l'appareil gastrointestinal et aux désordres de la reproduction (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny et Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe et Sandyk, In Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de

la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement ou la prévention du transit intestinal.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs du cannabis a été déterminée selon la méthode décrite par KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. dans J. Pharmacol. Exp. Ther., 264 1352-1363 (1993).

Dans ce test, la CI_{50} des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 1000 nM.

Leur activité antagonistique a été montrée au moyen du modèle d'hypothermie induite par un agoniste des récepteurs du cannabis (CP-55940) chez la souris, selon la méthode décrite par Pertwee R.G. dans Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

Dans ce test, la DE50 des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 50 mg/kg.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL_{50} est supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les composés de formule (I) préférés sont les suivants :

(RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl] -azétidine,

(R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

(R)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

(S)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl}azétidine,

1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(R)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl}azétidine,

1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(S)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl}azétidine,

(RS)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,

(R)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,

(S)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,

(RS)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

(R)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

(S)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl) méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

(R)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl) méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl) méthylsulfonyl-méthyl]azétidine

1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(SR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(RR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(SS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(SS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SR)-(1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

La (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl méthyl]-azétidine peut être préparée à partir de 1,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine dans 40 cm^3 de méthanol, on additionne 96 mg d'hydroborure de sodium et agite pendant 3 heures à 20°C. Après addition de 100 cm^3 de dichlorométhane, le mélange réactionnel est lavé 2 fois avec 50 cm^3 d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 6 cm, diamètre 3 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec du dichlorométhane puis le mélange dichlorométhane + 1% méthanol et en recueillant des fractions de 80 cm^3. Les fractions 13 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,55 g d'un solide blanc qui est repris avec 50 cm^3 d'éther isopropylique, filtré et séché pour donner 0,47 g de (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, à une tempéraure de 353 K, δ en ppm) : 2,46 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,77 (s : 3H); 3,15 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,49 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,46 (s : 1H); 4,81 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,05 à 7,20 (mt : 3H); de 7,15 à 7,45 (mt : 8H)].

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène]-azétidine peut être préparée selon deux méthodes :

Méthode 1

A une solution de 2,94 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 250 cm^3 de dichlorométhane à 22°C, on ajoute 0,65 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle puis, par petites portions en 15 minutes, 2,42 g de 4-diméthylamino pyridine; la solution orange est agitée 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 150 cm^3 d'eau distillée et une fois avec 150 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,5 cm, hauteur 15 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (1/9 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 70 cm^3. Les fractions 15 à 36 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,86 g d'une meringue blanche qui est cristallisée dans de l'éther isopropylique pour obtenir un solide fondant à 190°C. Une recristallisation dans 45 cm^3 d'éthanol conduit à 1,08 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthyl-sulfonyl)méthylène] azétidine fondant à 206°C [Spectre RMN dans DMSO-d6, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H,s, SCH_3), 3,87 (2H, s, NCH_2), 4,20 (2H, s, NCH_2), 4,75 (1H, s, NCH), 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (5H, m, 5CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

A une solution de 6,8 g de bis(4-chlorophényl)bromométhane dans 300 cm^3 d'acétonitrile, on ajoute 6,75 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol puis 2,97 g de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure au reflux, refroidi à température ambiante, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice

(granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 8,5 cm, hauteur 22 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 11 à 48 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,3 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,00 (s : 3H); 2,94 (s : 3H); 3,25 (mt : 2H); 3,48 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,80 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,54 (s : 1H); 5,34 (s : 1H); 7,15 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,50 (t large, J = 9 Hz : 1H)].

Le bis(4-chlorophényl)bromométhane peut être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933).

Le chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 37 g de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinyloxycarbonyl)azétidin-3-ol dans 160 cm³ de dioxane on ajoute 160 cm³ d'une solution 6,2N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Après 16 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris avec 320 cm³ d'éthanol, chauffé 1 heure au reflux et refroidi dans un bain d'eau glacée. Le solide apparu est filtré, lavé à l'éther éthylique et séché à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 29,85 g de cristaux blancs dont la température de fusion est supérieure à 260°C.

Le 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinyloxycarbonyl) azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 60,18 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 1000 cm³ de dichlorométhane on ajoute à 5°C une solution de 14 cm³ de chloroformiate de vinyle dans 35 cm³ de

dichlorométhane. Après 20 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 11 cm, hauteur 32 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (3/7 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 1000 cm^3. Les fractions 8 à 18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 37 g de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinyloxycarbonyl)azétidin-3-ol sous forme de cristaux blancs fondants à 195°C.

Le 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 6,73 cm^3 de diisopropylamine dans 110 cm^3 de tétrahydrofuranne, sous atmosphère d'argon, refroidie à -70°C, on ajoute 29,5 cm^3 de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane. Après 30 minutes, on ajoute ensuite un mélange de 8,7 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone dans 200 cm^3 de tétrahydrofuranne et maintient l'agitation 45 minutes à -70°C. On additionne 10 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one dissoute dans 60 cm^3 de tétrahydrofuranne puis agite 20 minutes en laissant le mélange revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 400 cm^3 d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, extrait avec du dichlorométhane, lavé 3 fois avec 500 cm^3 d'eau puis une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est sèchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (19 g) est repris par de l'éther isopropylique dans lequel il cristallise. Après filtration et séchage, on obtient 15,35 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme de cristaux blancs.

La 1-benzhydryl azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll. dans J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

La 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : à partir de 33,46 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure dans 318 cm^3 d'eau, 318 cm^3 d'acide acétique et 318 cm^3 d'éthanol, on ajoute à 5°C 129,9 g d'oxone®. Après 16 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, lavé à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèché, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35,57 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone sous forme de cristaux blancs, PF = 135°C.

Le 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure peut être préparé de la manière suivante : à partir de 40 g de bromure de 3,5-difluorobenzyle et 16,25 g de méthyl thiolate de sodium dans le DMF à 60°C, on obtient après traitement 33,46 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure sous forme d'une huile jaune.

Méthode 2

A une solution de 2,2 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine dans 25 cm^3 de dioxane à température ambiante, on ajoute 0,80 g de soude broyée. Après 16 heures à température ambiante, on ajoute 50 cm^3 d'eau et 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté, la phase organique relavée avec 100 cm^3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une meringue blanche qui est cristallisée dans de l'éther d'isopropyle pour obtenir 0,85 g d'un solide fondant à 190°C. Une recristallisation dans 20 cm^3 d'éthanol conduit à 0,70 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthylène]azétidine fondant à 205°C.

A une solution de 4,77 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 70 cm^3 de tétrahydrofuranne sous atmosphère d'argon, on ajoute à -70°C, 14 cm^3 d'une solution 1,6N de n butyllithium dans l'hexane. Après 1 heure à -70°C, une

solution de 6,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 30 cm³ de tétrahydrofuranne est additionnée puis, 1 heure après, une solution de 2,34 cm³ de chlorure d'acétyle dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne et la température du mélange réactionnel est élevée à 20°C pendant 1 heure. On ajoute 50 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté, la phase organique lavée avec 100 cm³ d'eau, 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 14,4 g de 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl)méthyl sulfonylméthyl-(RS)]azétidine sous forme d'une huile jaune [Spectre de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,79 (s : 3H); 3,04 (AB, J = 9 Hz : 2H); 3,27 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,45 (s : 1H); 3,81 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,32 (s : 1H); 4,49 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 10H)].

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire suivant : à une solution de 5,0 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 73 cm³ de dichlorométhane refroidie à -78°C, on additionne une solution de 8,1 cm³ de diméthylsulfoxyde dans 17,6 cm³ de dichlorométhane. Après 0,5 heure à -78°C, on coule une solution de 16,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dissous dans 50 cm³ de dichlorométhane. Après 5 heures à -78°C, 26,6 cm³ de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte et on laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante. Après 16 heures, le mélange réactionnel est lavé par 4 fois 200 cm³ d'eau puis par 200 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 9,2 cm, hauteur 21 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (40/60 en volumes) comme éluants et en recueillant des

fractions de 200 cm^3. Les fractions 15 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,9 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one sous forme de cristaux jaunes pâle fondants à 111°C.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparée selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., (1994), 271 en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm^3 d'épichlorhydrine. On isole 9,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

Exemple 2

Les (-)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine et (+)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine peuvent être préparées par séparation CLHP sur colonne chirale CHIRALPAK AS (granulométrie 20µm, hauteur 23 cm, diamètre 6 cm) de 0,52 g du racémate préparé à l'exemple 1. En éluant avec le mélange heptane/éthanol (90/10) avec un débit de 80 cm^3/min et après avoir concentrées les fractions collectées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 110 mg de (-)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine $[\alpha_D]$ = -6,3° (C = 0,5M dans méthanol) sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C et 134 mg de (+)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine $[\alpha_D]$ = +5,8° (C = 0,5M dans méthanol) sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C.

Exemple 3

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-[3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl] pyrrolidine et 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-[3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]pyrrolidine peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 60 mg de 1-(R*)-[4-(4-chlorophényl)-[3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)benzyl]pyrrolidine, isomère forme A dans 2 cm^3 d'éthanol et 2 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 20 mg d'hydroborure de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute 0,25 cm^3 d'eau, 20 cm^3 de dichlorométhane, agite, et sèche le mélange sur sulfate de magnésium, puis filtre et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm^3. Les fractions 13 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 38 mg du mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-[3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl] pyrrolidine, et 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-[3-[(3,5-difluorophényl)-méthyl-sulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]pyrrolidine, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,77 (mt : 4H); de 2,40 à 2,60 (mt : 5H); 2,67 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt : 2H); 3,38 (mt : 1H); de 3,50 à 3,70 (mt : 3H); 4,24 (s : 1H); 4,25 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,83 (t large, J = 9 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); de 7,10 à 7,35 (mt : 8H)].

La 1-(R*)-[4-(4-chlorophényl)-[3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)benzyl]pyrrolidine, isomère forme A, peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,32 g de 1-

{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, isomère forme A et 5 mg d'iodure de sodium dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 50 mm³ de pyrrolidine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange 50 mm³ de pyrrolidine, agite pendant 8 heures puis ajoute à nouveau 50 mm³ de pyrrolidine et agite pendant 20 heures à 20°C. On lave le mélange réactionnel par de l'eau puis sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, concentre à sec sous vide (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (97,5/2,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 3 cm³. Les fractions 12 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,18 g de 1-(R*)-[4-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)benzyl]pyrrolidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche $[\alpha]^{20}$365nm = -22,5° +/- 0,7 (c = 0,5 %; dichlorométhane) [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,51 (mt : 4H); 2,81 (s : 3H); 3,58 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La 1-{(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)méthyl-sulfonyl-méthylène]azétidine, isomère forme A, peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 28,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-{(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl) méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl] azétidin-3-ol, de 32 g de 4-diméthylaminopyridine, dans 500 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 12,4 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle. Après

une heure d'agitation à 10°C, puis une heure à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 500 cm³ d'eau, la phase organique séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 6 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 9 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,3 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl) phényl](4-chlorophényl)méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl) méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthy-sulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,20 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl] méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 6 cm³ de chlorure de thionyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis agite pendant 15 minutes. Le mélange est décanté, la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 1,0 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des

fractions de 20 cm^3. Les fractions 4 à 7 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,17 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-[(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol et 1-[(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-[(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol et 1-[(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution maintenue sous argon et refroidie à -30°C de 0,58 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-[(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(R)-(3,5-difluorophényl) méthylsulfonyl-méthyl)]azétidine, et 3-acétoxy-1-[(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl- méthyl)]azétidine, dans 10 cm^3 de toluène anhydre, on ajoute 1,6 cm^3 d'une solution 1,5M dans le toluène d'hydrure de diisobutylaluminium. Après 15 minutes d'agitation à -30°C, on ajoute à nouveau 1,0 cm^3 de cette même solution d'hydrure, puis laisse le mélange revenir à 0°C. Après 30 minutes d'agitation, le mélange agité est additionné de 3 cm^3 d'eau et 6 cm^3 d'hydroxyde de sodium 1N puis extrait par 25 cm^3 de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 5 cm^3 d'eau, 5 cm^3 de saumure, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions 4 à 12 sont réunies puis concentrées à sec

sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,42 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une laque blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl) méthylsulfonyl-méthyl)]azétidine, et 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl) méthylsulfonyl-méthyl)]azétidine, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -60°C de 1,0 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne, on coule sous argon en 5 minutes, 3 cm^3 d'une solution 1,6N de n-butyl lithium dans l'hexane. Après 1 heure d'agitation à -60°C puis 30 minutes à -30°C, on ajoute goutte à goutte à ce mélange une solution préalablement refroidie à -60°C de 1,45 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme A dans 15 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après 30 minutes d'agitation à -60°C, puis 30 minutes à -30°C, on ajoute 0,43 cm^3 de chlorure d'acétyle, puis laisse revenir le mélange réactionnel à 0°C. On ajoute ensuite au milieu en agitant 40 cm^3 d'eau et 40 cm^3 de dichlorométhane, puis laisse revenir à température ordinaire et décante. La phase organique est lavée avec 20 cm^3 d'eau, puis est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions 21 à 35 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,28 g du mélange des 2

diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidine, et 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl) phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidine, sous la forme d'une meringue crème.

Le 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme A, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -60°C de 0,55 cm^3 de chlorure d'oxalyle, dans 5 cm^3 de dichlorométhane, on coule en 10 minutes 0,90 cm^3 de diméthylsulfoxyde. Après 30 minutes d'agitation à -60°C, on ajoute en 15 minutes au mélange une solution de 1,75 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl} azétidin-3-ol, isomère forme A dans 20 cm^3 de dichlorométhane. Après 3 heures d'agitation à -60°C, on coule 2,70 cm^3 de triéthylamine puis laisse le milieu réactionnel revenir à 0°C. On ajoute alors 20 cm^3 d'eau, agite puis décante. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions 2 à 15 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,45 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme A, sous la forme d'une meringue jaune.

Le 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol, isomère forme A, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 2,0 g de (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, dans 30 cm^3 d'éthanol, on ajoute 0,605 g d'hydrogénocarbonate de sodium, puis 0,60 cm^3 d'épibromhydrine. Après 20 heures d'agitation à 60°C,

le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes pour les fractions 6 à 10, puis 60/40 pour les fractions 18 à 27, puis 50/50) et en recueillant des fractions de 60 cm^3. Les fractions 15 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 30 cm^3 d'éthanol, puis est additionné de 0,20 g d'hydrogénocarbonate de sodium et de 0,2 cm^3 d'épibromhydrine. Après 48 heures d'agitation à 20°C puis 24 heures à 35°C, le mélange est filtré, et le filtrat est concentré à sec à 60°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,76 g de 1-[(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl) phényl]méthyl]azétidin-3-ol, isomère forme A, sous la forme d'un solide pâteux.

Le (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 9,2 g de 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle dans 10 cm^3 de méthanol, on ajoute 2,51 g d'acide D-(-)-tartrique. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue crème obtenue est dissoute dans 50 cm^3 d'éthanol contenant 5% d'eau et la solution résultante est laissée cristalliser pendant 20 heures à 20°C. Les cristaux sont filtrés, lavés avec l'éthanol à 5% d'eau, essorés, puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,4 g de cristaux blancs que l'on nomme « cristaux A » [et que l'on conserve pour la préparation ultérieure du deuxième énantiomère (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle)]. Les liqueurs mères sont concentrées à sec, et on obtient une meringue blanche (8,1 g) qui est dissoute dans 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est additionnée de 50 cm^3 d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm^3 d'eau, puis séchée sur sulfate de

magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient un solide jaune, que l'on dissout dans 100 cm³ de méthanol. La solution obtenue est additionnée de 1,85 g d'acide L-(+)-tartrique et la solution résultante est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une meringue crème qui, une fois dissoute dans 27 cm³ d'éthanol à 4% d'eau, est laissée cristalliser pendant 20 heures à 20°C. Les cristaux sont filtrés, lavés avec de l'éthanol à 4% d'eau, essorés, puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,4 g de cristaux de L-(+)-tartrate de (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, que l'on recristallise dans 60 cm³ d'éthanol à 5% d'eau. Après essorage, puis séchage, on obtient 2,78 g de cristaux blancs que l'on dissout dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est additionnée de 100 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,1 g de (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc.

Le 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 16,3 g de 4-[(RS)-phtalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle dans 200 cm³ de méthanol, on ajoute 3,9 cm³ d'hydrate d'hydrazine. Après 5 heures d'agitation à la température du reflux puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est filtré, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par un mélange de 200 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Après 15 minutes d'agitation, la suspension résultante est filtrée, le filtrat décanté en ampoule à décanter, et la phase organique est lavée par 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,4 g de 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile jaune pâle.

Le 4-[(RS)-phtalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 11,6 g de 4-[(RS)-bromo-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, dans 70 cm³ de N,N-diméthylformamide, on ajoute 12,6 g de phtalimide de potassium. Après 3 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis additionné de 300 cm³ d'acétate d'éthyle et 300 cm³ d'eau. Après agitation, le mélange est décanté, la phase aqueuse réextraite par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont lavées par 2 fois 400 cm³ d'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 16,3 g de 4-[(RS)-phtalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide jaune pâteux.

Le 4-[(RS)-bromo-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 17,4 g de 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle dans 200 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 10,18 g de NN'-carbonyldiimidazole, et 54,3 cm³ de bromure d'allyle. Après 30 minutes d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures, agité pendant 20 heures à 20°C et concentré presqu'à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le mélange, repris par du dichlorométhane, est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 7 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane, et en recueillant des fractions de 500 cm³. Les fractions 3 à 6 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 11,6 g de 4-[(RS)-bromo-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Le 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 2,75 g de 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, dans 200 cm³ de méthanol à 20°C, on

ajoute lentement par petites fractions (il se produit un échauffement du milieu jusqu'à 50°C), 1,21 g de borohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à volume réduit puis additionné de 150 cm³ de dichlorométhane et en agitant de 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,5N. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,5 g de 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile incolore qui cristallise lentement à 20°C, et qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Le 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -22°C de 19,3 g de chlorure de l'acide téréphtalique monométhylester dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute sous argon 27,4 cm³ de tri-n-butylphosphine. Après 20 minutes d'agitation à -22°C, on coule en maintenant cette température, une solution de bromure de 4-chlorophénylmagnésien (préparée à partir de 19,15 g de bromo-4-chlorobenzène, de 2,43 g de magnésium et un cristal d'iode dans 100 cm³ d'oxyde de diéthyle au reflux). Après 30 minutes d'agitation à -22°C, on ajoute lentement 150 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, laisse le mélange revenir à 20°C puis dilue le milieu avec 200 cm³ d'oxyde de diéthyle. La suspension blanche obtenue est filtrée, le solide est lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau, puis par 2 fois 50 cm³ de d'oxyde de diéthyle. On obtient après essorage puis séchage sous pression réduite (2,7 kPa), 16,2 g de 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc fondant à 170°C

Exemple 4

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-[3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl]méthyl] benzyl]pyrrolidine, et 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-[3-[(3,5-difluoro-phényl)-

méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl pyrrolidine peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 50 mg de (+)-1-[4-(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthyl-sulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)benzyl] pyrrolidine, isomère forme B, de 1,5 cm³ d'éthanol, de 1,5 cm³ de dichlorométhane, et de 18 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 8 heures à 50°C puis 48 heures à 20°C. On obtient 50 mg du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]pyrrolidine, et 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl] pyrrolidine, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm). On observe un mélange de diastéréoisomère 60/40, * 1,79 (mt : 4H); de 2,45 à 2,60 (mt : 5H); 2,67 (s : 3H); de 3,10 à 3,30 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,57 et 3,60 (2s : 2H en totalité); 3,65 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,26 et 4,30 (2s : 2H en totalité); 6,84 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,96 (mt : 2H); de 7,25 à 7,40 (mt : 8H).

La (+)-1-[4-(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)benzyl]pyrrolidine, isomère forme B peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de à partir de 0,50 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthyl-sulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 5 mg d'iodure de sodium, 15 cm³ de dichlorométhane, et 0,190 g de pyrrolidine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,5 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 20 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,28 g de (+)-1-[4-(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-

yl}méthyl)benzyl]pyrrolidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche. $[\alpha]_{365nm}^{20}$ = +26,8° +/- 0,8 (c = 0,5 %; dichlorométhane) [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,50 (mt : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,57 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 7,3 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol et 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol, de 8,2 g de 4-diméthylaminopyridine, de 150 cm^3 de dichlorométhane, et 3,2 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 15 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,50 g de 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophénylméthyl-sulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chloro phényl)méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 11,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-{(R*)-(4-

chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol et 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol, de 250 cm³ de dichlorométhane, et 3,1 cm³ de chlorure de thionyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 9 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 7,3 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol et 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl)]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 18,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthyloxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, 150 cm³ de toluène anhydre, et 100 cm³ d'une solution à 20% dans le toluène d'hydrure de diisobutylaluminium. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des

fractions de 50 cm^3. Les fractions 15 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 11,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl]azétidin-3-ol, et 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxy-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl]azétidine, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 11,2 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 350 cm^3 de tétrahydrofuranne, 34 cm^3 d'une solution 1,6N de n-butyllithium dans l'hexane, de 11,2 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl) phényl]méthyl} azétidin-3-one, isomère forme B, et 5,5 cm^3 de chlorure d'acétyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 10 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 21 g d'une meringue crème encore impure que l'on chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 11 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl)]azétidine, et 3-acétoxy-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)

phényl]méthyl}-3-[(S)-(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

La 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme B, peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 8,7 cm^3 de chlorure d'oxalyle, de 350 cm^3 de dichlorométhane, de 14,2 cm^3 de diméthylsulfoxyde, de 29,0 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol, isomère forme B, et 43 cm^3 de triéthylamine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 250 cm^3. Les fractions 7 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 15,5 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme B, sous la forme d'une huile orange.

Le 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol, isomère forme B, peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 25,5g de (-)-4-[1-(R*)-amino-1-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, de 250 cm^3 d'éthanol, 7,9 g d'hydrogénocarbonate de sodium, et 7,7 cm^3 d'épibromhydrine. On obtient 29 g de 1-{(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol, isomère forme B, sous la forme d'une huile jaune.

Le (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé en effectuant deux recristallisations successives des cristaux blancs (3,4 g) nommés « cristaux A » de l'exemple 3, dans 68 cm^3 d'éthanol à 5% d'eau au reflux. Les cristaux obtenus sont filtrés, essorés puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,2 g de D-(-)-tartrate de (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme de cristaux blancs que l'on dissout dans 50 cm^3 d'acétate d'éthyle. La solution obtenue

est additionnée d 50 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, puis décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,9 g de (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc. [a]20°C, 365 nm = -58,1° +/- 1 (c = 0,5%)

Exemple 5

La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(RS)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 2 cm³ de méthanol, de 2 cm³ de dichlorométhane, et de 25 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm³. Les fractions 2 à 5 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 83 mg de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(RS)-(3,5-difluorophényl)méthyl sulfonyl-méthyl]azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,60 à 2,70 (mt : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,31 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,73 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,92 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 6,85 à 7,00 (mt : 6H); 7,21 (mt : 2H)].

La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 6, à partir de 2,2 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, 0,64 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, 2,3 g de 4-diméthylaminopyridine et 75 cm³ de dichlorométhane, on obtient, après purification par chromatographie et

cristallisation dans de l'oxyde de diisopropyle, 1,3 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 165°C.

Le 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -60°C de 1,3 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 20 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute sous argon en 10 minutes 4 cm^3 de n-butyl lithium à 1,6 N dans l'hexane. Après 45 minutes d'agitation à -70°C, on coule en 10 minutes une solution de 1,5 g de 1-[bis-(thiè-2-yl)-méthyl]azétidin-3-one dans 20 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après 3 heures d'agitation à -70°C, le mélange réactionnel est laissé revenir à température ordinaire, puis est additionné de 10 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange est décanté, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 20 cm^3 d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes), la suspension obtenue est filtrée, le solide est essoré, puis séché à l'air. On obtient, 2,2 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs fondant à 145°C.

La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-one peut-être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 2) à partir de 4 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-ol, 2,6 cm^3 de diméthylsulfoxyde, 7,7 cm^3 de triéthylamine, 7,7 cm^3 de chlorure d'oxalyle, et 100 cm^3 de dichlorométhane. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) avec comme éluant un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (1/1 en volumes). Les fractions obtenues sont évaporées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 3,2 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-one, sous la forme de cristaux crèmes fondant à 70°C.

Le 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 6 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]amine, 2,5 cm^3 d'épibromhydrine, 2,6g de bicarbonate de sodium et 50 cm^3 d'éthanol. On obtient 4 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux beiges fondant à 115°C.

La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension refroidie sous argon à 10°C de bromure de thièn-2-yl-magnésien (préparée à partir de 1,29 g de magnésium et 3,22 cm^3 2-bromothiophène dans 75 cm^3 d'oxyde de diéthyle), on coule goutte à goutte une solution de 5 cm^3 de thiophen-2-yl-carbonitrile dans 50 cm^3 d'oxyde de diéthyle. Après 1 heure et 30 minutes de reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 5°C puis on coule goutte à goutte 20 cm^3 de méthanol, filtre la suspension, lave le solide avec du méthanol. Le filtrat obtenu une solution marron . Sous argon, on ajoute à cette solution 2,45 g de borohydrure de sodium, en plusieurs fois. Le mélange est agité à température ambiante pendant 16 heures, puis est dilué par de l'éthyle acétate et additionné d'eau lentement. la phase organique est extraite, lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kpa) à 55°C. On obtient une huile marron qui est chromatographiée sur colonne de gel de silice(granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 8 cm, hauteur 25 cm) et éluée par un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (90/10 puis 85/15 en volumes). Les fractions 21à 30 sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kpa) . On obtient 11g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]amine, sous la forme d'un solide cristallisé.

Exemple 6

La 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(RS)-méthylsulfonyl-phényl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-(méthylsulfonyl-phényl-méthylène)

azétidine, de 2 cm³ de méthanol, de 2 cm³ de dichlorométhane, et de 25 mg d'hydroborure de sodium. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm³. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35 mg de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(RS)-méthylsulfonyl-phényl-méthyl] azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,24 (s : 3H); 2,27 (s : 3H); 2,53 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,58 (s : 3H); 3,19 (mt : 2H); 3,49 (mt : 1H); 3,69 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); de 6,95 à 7,45 (mts : 13H)].

La 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-(méthylsulfonyl-phényl-méthylène)azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,48 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[méthylsulfonyl-phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 25 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute 0,125 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, puis par petites fractions 0,465 g de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 80 cm³ d'eau, par 80 cm³ de saumure, séché sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 17 cm, diamètre 3,2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 5 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec de l'oxyde de diisopropyle, le solide est filtré, essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,25 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-(méthylsulfonyl-phényl-méthylène) azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d6, T=300K, δ en ppm (250 Mhz) : 2,23 (6H, s, 2 Ph-CH_3), 2,98 (3H, s, SCH_3),

3,76 (2H, s, NCH_2), 4,20 (2H, s, NCH_2), 5,55 (1H, s, NCH), 7,10 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,32 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,43 (5H, s, Phényle)].

Le 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)-phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,59 g de bromo(bis-p-tolyl)méthane, dans 20 cm^3 d'acétonitrile, on ajoute 0,6 g de chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol puis 0,3 g de carbonate de potassium. Après 1 heure et 15 minutes de chauffage à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C et filtré. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 4 cm, hauteur 16 cm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm^3. Les fractions 8 à 13 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 0,48 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous la forme d'un solide blanc .

Le bromo(bis-p-tolyl)méthane peut-être préparé selon le mode opératoire décrit par BACHMANN W.E., J.Am.Chem.Soc., 2135, (1933).

Le chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 2,62 g de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinyloxycarbonyl)azétidin-3-ol dans 12,6 cm^3 de dioxane, on ajoute 12,6 cm^3 d'une solution 6,2N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange est concentré à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 25 cm^3 d'éthanol, porté au reflux pendant 1 heure puis laissé revenir à 20°C et filtré. Le solide est rincé avec de l'oxyde de diéthyle, puis essoré et séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,89 g de chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs.

Le 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinyloxycarbonyl)azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A un mélange refroidi à +5°C de 3,92 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 500 cm³ de dichlorométhane anhydre, on coule goutte à goutte une solution de 0,99 cm³ de chloroformiate de vinyle dans 4 cm³ de dichlorométhane anhydre. Après 48 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 5,6 cm, hauteur 15,5 cm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 17 à 36 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 0,9 g de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinyloxycarbonyl)azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc.

Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 1), à partir de 47 cm³ de diisopropylamine, de 205,6 cm³ de solution de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane, de 2,2 litres de tétrahydrofuranne, de 50 g de benzyl-méthylsulfone et de 69,6 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-one. On obtient 94,3 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs.

Exemple 7

La 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-(RS)-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 2 cm³ de méthanol, de 2 cm³ de dichlorométhane, et de 20 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 48 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une

colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm^3. Les fractions 3 à 7 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 95 mg de 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-(RS)-[(3,5-difluorophényl) méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, sous la forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,57 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); de 3,15 à 3,30 (mt : 2H); de 3,30 à 3,50 (mt : 1H); 3,66 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); de 6,75 à 7,35 (mt : 11H)].

La 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 1,15 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, 30 cm^3 de dichlorométhane, de 0,264 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,98 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 25 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (15/85 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm^3, 0,55 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C.

Le 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A un mélange refroidi à -60°C de diisopropylamine et de 10 cm^3 de tétrahydrofuranne, on coule en 10 minutes 3,65 cm^3 d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane, agite pendant 10 minutes à -30°C puis refroidit à -70°C. On ajoute ensuite en 20 minutes une solution de 1,2 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après

30 minutes d'agitation à -70°C, le mélange est additionné en 30 minutes d'une solution de 1,5 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 10 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après 2 heures d'agitation à -70°C, le mélange réactionnel est ramené à température ordinaire, puis additionné de 20 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et de 100 cm^3 de dichlorométhane. Le mélange est décanté, la phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm^3. Les fractions 9 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,95 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc, fondant à 170°C (décomposition).

La 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 2), à partir de 0,7 cm^3 de chlorure d'oxalyle, 16 cm^3 de dichlorométhane, 1,12 cm^3 de diméthylsulfoxyde, 2 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, et de 3,7 cm^3 de triéthylamine. On obtient 1,55 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one, sous la forme d'une huile qui cristallise à 20°C.

Le 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit par KATRITSKY A. R. dans J. Heterocycl. Chem, 31, 271 (1994), à partir de 4,9 g de [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine et 1,78 cm^3 d'épichlorhydrine.

La [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension de 1,27 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 80 cm³ de tétrahydrofuranne, on coule sous atmosphère d'argon en 30 minutes une solution de 5,17 g de 3,3'-difluorobenzophénone oxime dans 30 cm³ de tétrahydrofuranne. Après 5 heures d'agitation au reflux, on ajoute successivement 1,3 cm³ d'eau, 1,3 cm³ de soude 4N, 2,6 cm³ d'eau puis 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 4,9 g de [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine, sous la forme d'une huile jaune.

La 3-3'-difluorobenzophénone oxime peut être préparée selon le mode opératoire suivant : dans une solution de 5,0 g de 3,3'-difluorobenzophénone dans 10 cm³ d'éthanol, on coule goutte à goutte une solution de 1,6 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 8 cm³ d'eau, puis ajoute par petites fractions 1,2 g de soude en pastilles. Le mélange réactionnel, porté au reflux pendant 10 minutes est refroidi à 20°C puis acidifié par 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique 4N. Le précipité huileux obtenu une fois trituré devient un solide blanc que l'on filtre, lave par de l'eau puis sèche à 35°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,17 g de 3,3'-difluorobenzophénone oxime, sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 8

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthyl-sulfonyl-méthyl}azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 2 cm³ de méthanol, de 2 cm³ de dichlorométhane, et de 30 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 24 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar

d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm^3. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-[[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, sous la forme d'une laque blanc cassé [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,39 (mt : 2H); de 2,50 à 2,65 (mt : 1H); 2,60 (s : 3H); 3,20 (mt : 2H); 3,47 (mt : 1H); 3,66 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,89 (t large, J = 7,5 Hz : 4H); 4,20 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); de 6,35 à 6,50 (mt : 2H); 6,67 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,10 à 7,40 (mt : 9H)].

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,83 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine-3-ol, de 20 cm^3 de dichlorométhane, de 0,18 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,75 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient 0,40 g de 1-[bis-(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 5, à partir de 1,55 g de 1-(3-méthylsulfonylméthyl-phényl)azétidine, de 5,2 cm^3 de solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane, de 30 cm^3 de tétrahydrofuranne et de 2,11 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one. On obtient 0,83 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine-3-ol, sous la forme d'un solide ocre, fondant à 172°C.

La 1-(3-méthylsulfonylméthyl-phényl)azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A un mélange refroidi à 0°C de 10 cm^3 d'eau, de 5 cm^3 d'acide acétique, 1,5 cm^3 d'acide sulfurique 36N, et de 6,15 g d'oxone, on

ajoute une solution de 1,9 g de 1-(3-méthylsulfanylméthyl-phényl)azétidine dans 10 cm^3 d'éthanol. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 100 cm^3 d'eau, 100 cm^3 d'acétate d'éthyle, puis est neutralisé en agitant avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange obtenu est décanté, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,55 g de 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]azétidine, sous la forme d'une gomme brun clair.

La 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 4,6 g de 1-iodo-3-(méthylsulfanylméthyl)-benzène, dans 60 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute sous argon 2,57 g de tertbutylate de potassium, 0,64 g de chlorure de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocènyl palladium, 1,49 g de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocène, 0,12 g d'iodure de cuivre, et 2,0 g d'azétidine. Après 3 heures de chauffage à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi à température ordinaire, et filtré sur célite, en lavant celle ci ensuite avec 150 cm^3 d'acétate d'éthyle. Le filtrat et le lavage réunis sont acidifiés avec 120 cm^3 d'acide chlorhydrique 1N, puis décantés. La phase aqueuse est additionnée de 60 cm^3 d'acétate d'éthyle, puis est alcalinisée avec de l'hydrogénocarbonate de sodium et le mélange est décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,5 cm, hauteur 50 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 1 à 3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,9 g de 1-[3-(méthylsulfanylméthyl)-phényl]azétidine, sous la forme d'une huile.

Le chlorure de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocènyl palladium peut être préparé en opérant selon Hayashi T. et coll., dans J. Am. Chem. Soc, 106, 158 (1984).

Le 1-iodo-3-(méthylsulfanylméthyl)-benzène peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 25 g de bromure de 3-iodobenzyle dans 80 cm^3 de N,N-diméthylformamide, on ajoute 6,4 g de méthylthiolate de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 250 cm^3 d'eau, de 200 cm^3 d'acétate d'éthyle et est agité puis décanté. La phase organique est lavée par 4 fois 200 cm^3 d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 22 g de 1-iodo-3-(méthylsulfanylméthyl)-benzène, sous la forme d'une gomme.

Exemple 9

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-(R*)-{4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl]benzyl}-1H-imidazole et 1-(R*)-{4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl] benzyl]-1H-imidazole, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 50 mg de 1-[(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl) méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, isomère forme A, dans 1 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 13,6 mg d'imidazole. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est directement chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 4 cm^3. Les fractions 4 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20 mg du mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-(R*)-{4-[(4-

chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]-1H-imidazole, et 1-(R*)-{4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl]benzyl}-1H-imidazole sous la forme d'une laque blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : on observe un mélange de diastéréoisomères, * 2,64 (s : 3H); 3,42 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,50 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,75 (mt : 1H); 4,31 (d large, J = 8 Hz : 1H); 4,40 (s : 1H); 4,54 et 4,55 (2s : 2H en totalité); 4,72 (s : 1H); 6,84 (mt : 2H); 6,87 (s : 1H); 6,95 (mt : 1H); 7,11 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 12H)].

Exemple 10

Le (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-phényl-méthanone O-méthyl oxime, mélange des 2 isomères Z et E, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 0,80 g de 1-benzhydryl 3-benzoyl azétidine dans 30 cm^3 d'éthanol, on ajoute 0,286 g de chlorhydrate de O-méthylhydroxylamine, et 0,32 g d'acétate de sodium. Après 24 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est laissé refroidir à température ordinaire, et filtré. Le filtrat est concentré à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm^3 de dichlorométhane, et la solution est additionnée de 20 cm^3 d'eau et d'acide chlorhydrique 1N en agitant jusqu'à pH acide. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 36 cm, diamètre 3,8 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95/5, 92/8 puis 80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3. Les fractions 8 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,20 g de (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-phényl-méthanone O-méthyl oxime, mélange des 2 isomères Z et E,

sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (250 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, d en ppm). On observe un mélange d' isomère 65/35, * 2,68-3,02 et de 3,25 à 3,90 (mts : 5H en totalité); 3,76 et 3,80 (2s : 3H en totalité); 4,26 et 4,38 (2s : 1H en totalité); de 7,10 à 7,50 (mt : 15H)].

La 1-benzhydryl 3-benzoyl azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à 0°C de 11,5 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique-N-méthoxy-N-méthylamide dans 350 cm^3 de tétrahydrofuranne, on coule goutte à goutte sous argon 112 cm^3 d'une solution 1M de bromure de phénylmagnésien dans le tétrahydrofuranne, puis laisse revenir le mélange à température ordinaire. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 400 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis de 250 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après agitation, le mélange est décanté, la phase aqueuse réextraite avec 250 cm^3 d'acétate d'éthyle, et les deux phases organiques réunies sont lavées par 2 fois 250 cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, puis filtrées et concentrées à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec 50 cm^3 d'oxyde de diisopropyle, la suspension est filtrée, le solide essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 9,76 g de 1-benzhydryl 3-benzoyl azétidine, sous la forme d'un solide crème.

L'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique-N-méthoxy-N-méthylamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 4,0 g de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine dans 250 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute en agitant 13,35 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique, et 1,0 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. A ce mélange mis sous argon et refroidi à +5°C, on ajoute 6,92 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl) 3-éthylcarbodiimide et 8,8 cm^3 de N,N-diisopropyléthylamine. Après 3 heures d'agitation à +5°C puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 200 cm^3 d'eau, puis décanté.

La phase organique est lavée par 300 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle, la suspension filtrée, et le solide est essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 10,76 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique-N-méthoxy-N-méthyl amide, sous la forme d'un solide crème.

L'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension refroidie à +5°C de 14 g de (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carbonitrile dans 140 cm³ de 2-éthoxyéthanol on coule goutte à goutte une solution de 11 g d'hydroxyde de potassium dans 9 cm³ d'eau, puis chauffe le mélange à 95°C. Après 16 heures d'agitation à cette température, le mélange réactionnel est versé lentement en agitant sur de la glace, et laissé à 0°C pendant 68 heures puis concentré à sec à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 400 cm³ d'eau, la solution est acidifiée jusqu'à pH 4 avec de l'acide chlorhydrique 6N, puis additionnée de 400 cm³ d'acétate d'éthyle. La suspension résultante est filtrée, le solide essoré, puis séché à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 13,55 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique, sous la forme d'un solide crème.

Le (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carbonitrile peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 40 g de méthylsulfonate de 1-benzhydryl-azétidin-3-yle dans 350 cm³ de N,N-diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte une solution de 18,54 g de cyanure de sodium dans 25 cm³ d'eau puis chauffe le mélange à 65°C. Après 24 heures d'agitation à 65°C, le mélange réactionnel, laissé revenir à température ordinaire, est versé ensuite en agitant dans un mélange de 550 cm³ d'eau et de 300 g de glace. La suspension obtenue est filtrée, le solide est lavé par 3 fois 110 cm³ d'eau, puis dissous dans 350 cm³ de dichlorométhane. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite

(2,7 kPa). Le résidu est agité avec 200 cm^3 d'oxyde de diisopropyle, la suspension filtrée, le solide essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 28,4 g de (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carbonitrile, sous la forme d'un solide rose crème.

Le méthylsulfonate de 1-benzhydryl-azétidin-3-yle peut être préparé en opérant à partir de 100 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-ol, de 800 cm^3 de dichlorométhane, de 31 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle et de 35 cm^3 de pyridine. Le produit brut obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 50 cm, diamètre 11 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20, 75/25, puis 70/30 et 60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 1 litre. Les fractions 12 à 31 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 66 g de méthylsulfonate de 1-benzhydryl-azétidin-3-yle, sous la forme d'un solide blanc jaune.

Le 1-benzhydryl-azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit par Alan R. KATRITZKY et coll, dans J. Heterocyclic Chem.; 31, 271 (1994).

Exemple 11

La 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine-(RS) peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl] pyrrolidine, de 1,5 cm^3 de méthanol anhydre, de 1,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et de 30 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C, puis 8 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 8 cm,

diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm^3. Les fractions 22 à 28 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm^3 de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 18 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,01 (mt : 4H); 2,59 (mt : 1H); 2,61 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt : 2H); 3,27 (mt : 4H); de 3,40 à 3,55 (mt : 1H); 3,66 (mt : 1H); 4,20 (d, J = 12 Hz : 1H): 4,25 (s : 1H); de 6,45 à 6,65 (mt : 3H); de 7,10 à 7,35 (mt : 9H)].

La 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]pyrrolidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,1 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle et 0,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol comme éluant (98,5/1,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3. La fraction 4 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient après recristallisation dans 5 cm^3 d'oxyde de diéthyle 0,5 g de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]pyrrolidine, sous la forme d'un solide fondant à 133°C.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl) méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 5, à partir de 0,5 g de 1-[3-(méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine, de 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-

3-one de 15 cm³ de tétrahydrofuranne et de 1,4 cm³ d'une solution 1,6 N de n butyllithium dans l'hexane. On obtient 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide crème.

La 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 6 cm³ d'eau, de 6 cm³ d'acide acétique à 100%, de 3,5 cm³ d'acide sulfurique 36N, de 3,11 g d'oxone, de 0,96 g de 1-[3-(méthylsulfanylméthyl)phényl]pyrrolidine et de 6 cm³ d'éthanol. On obtient 0,478 g de 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine, sous la forme d'une gomme brun clair.

La 1-[3-(méthylsulfanylméthyl)phényl]pyrrolidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 4,0 g de 1-iodo-3-(méthylsulfanylméthyl)-benzène, de 120 cm³ de tétrahydrofuranne, de 2,2 g de tertbutylate de sodium, de 0,556 g de chlorure de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocènyl palladium, de 1,26 g de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocène, et de 2,6 g de pyrrolidine. On obtient 1,9 g de 1-[3-(méthylsulfanylméthyl)phényl]pyrrolidine, sous la forme d'une huile.

Exemple 12

L'ester tert-butyl de l'acide N-(RS)-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-carbamique peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de l'ester tert-butyl de l'acide N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]-N-méthyl-carbamique, de 1,5 cm³ de méthanol anhydre, de 1,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et de 30 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est agité avec 10 cm³ d'oxyde de diisopropyle, le solide est filtré, essoré, puis

séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 94 mg d'ester tert-butyl de l'acide N-(RS)-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-carbamique, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,36 (s : 9H); 2,46 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,75 (s : 3H); de 3,00 à 3,55 (mt : 4H); 3,17 (s : 3H); 4,45 (s : 1H); 4,78 (d, J = 11 Hz : 1H); de 7,20 à 7,50 (mt : 12H)].

L'ester tert-butyl de l'acide N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]-N-méthyl-carbamique peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 5,6g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl] méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol, de 100 cm^3 de dichlorométhane, de 1,59 g de chlorure de méthylsulfonyle et de 4,5 g de 4-diméthylaminopyridine. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm et poids en silice 250 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 12 à 18 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kpa). On obtient 3,2g de l'ester tert-butyl de l'acide N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]-N-méthyl-carbamique sous la forme d'une meringue blanche.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthyl-amino)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 5, à partir de 3,8 g d'ester tert-butyl de l'acide N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthyl-carbamique, de 50 cm^3 de tétrahydrofuranne, de 9,5 cm^3 d'une solution de n-butyl lithium 1,6N dans l'hexane, et de 3,82 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one. Le produit brut est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de

silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, poids en silice 250 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et éthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 500 cm^3. Les fractions 10 à 16 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino) phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue.

L'ester tert-butyl de l'acide N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthyl-carbamique peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 3 g de N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthylamine dans 80 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 3,7 g de di-tert-butyl di-carbonate. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 100 cm^3 d'eau, puis décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm et poids en silice 300g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (45/55 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 11 à 16 sont réunies, et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kpa). On obtient 3,8 g d'ester tert-butyl de l'acide N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthyl-carbamique, sous la forme d'une gomme qui cristallise.

La N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthylamine peut être obtenue en opérant de la façon suivante : On chauffe à 50°C pendant 3 heures, sous argon, un mélange de 9,65 cm^3 d'acide formique et de 19,63 cm^3 d'anhydride acétique, puis laisse revenir la solution obtenue à température ordinaire. On coule 40 cm^3 de tétrahydrofuranne et refroidit le milieu à -20°C. Après 2 heures d'agitation à -20°C on coule une solution de 14,8 g de

3-(méthylsulfonylméthyl)-phénylamine en maintenant la température. Après 2 heures d'agitation à -20°C, puis 48 heures à 20°C, le mélange est filtré, le solide est essoré, puis lavé avec 3 fois 50 cm^3 d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient un solide A. Le filtrat est concentré à demi volume, la suspension résultante est filtrée, le solide est essoré, lavé avec de l'oxyde de diisopropyle, et séché. On obtient un solide B. Les deux solides A et B sont réunis, et repris par 375 cm^3 de tétrahydrofuranne et le mélange, refroidi à 0°C est additionné en 20 minutes de 80 cm^3 d'une solution 2M de complexe borane diméthylsulfure dans le térahydrofuranne, puis porté à la température du reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel, refroidi à +5°C, est additionné en 20 minutes de 60 cm^3 de méthanol, agité pendant une heure à température ambiante, puis additionné d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à un pH de 1. Le mélange est porté au reflux pendant une heure, puis additionné de 300 cm^3 d'eau et d'une solution d'hydroxyde de sodium 3N, jusqu'à pH 8. Le mélange résultant est extrait par 500 cm^3 d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée successivement par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, et par de la saumure, puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite(2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm^3 d'acide sulfurique 4N, la solution obtenue est lavée par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle, puis alcalinisée jusqu'à pH 8 avec de l'hydroxyde de sodium 3N et avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, puis est extraite avec 2 fois 75 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,98 g de N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthylamine sous la forme d'un solide rose.

La 3-(méthylsulfonylméthyl)-phénylamine peut être préparée en opérant de la façon suivante : On chauffe au reflux une suspension de 23,7 g de 1-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitrobenzène dans 150 cm^3 de méthanol et 65 cm^3

d'acide chlorhydrique à 36%, puis ajoute avec précaution en 10 minutes, par petites fractions, 18,5 g de fer. Après 4 heures de reflux puis 20 heures d'agitation à température ordinaire, le mélange réactionnel est additionné de 5 g de fer, puis chauffé à nouveau au reflux pendant une heure puis 20 heures à température ordinaire. Le mélange est ensuite alcalinisé jusqu'à pH 9 avec de l'ammoniaque et avec de l'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait avec 3 fois 250 cm^3 d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 14,9 g de 3-(méthylsulfonylméthyl)-phénylamine, sous la forme d'une poudre beige.

Le 1-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitrobenzène peut être préparé en chauffant au reflux 23,8 g de chlorure de 3-nitrobenzyle, 20 g de méthylsulfinate de sodium et de 250 cm^3 d'éthanol absolu. On obtient 23,74 g de 1-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitrobenzène, sous la forme d'une poudre blanche.

Exemple 13

La N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine-(RS) peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]-N-méthyl-amine, de 1,5 cm^3 de méthanol anhydre, de 1,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et de 45 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 20 heures à 20°C puis pendant 5 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 10 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20, puis 60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm^3. Les fractions 20 à 26 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm^3 de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 20 mg de N-

[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,50 à 2,65 (mt : 1H); 2,60 (s : 3H); 2,82 (d, J = 5 Hz : 3H); 3,18 (mt : 2H); de 3,35 à 3,50 (mt : 1H); 3,64 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,80 (mt : 1H); 4,18 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); de 6,50 à 6,70 (mt : 3H); de 7,10 à 7,35 (mt : 9H].

La N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]-N-méthyl-amine peut être préparée en opérant de la façon suivante : On agite pendant 20 heures 2,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl] méthylsulfonyl-méthylène}azétidine dans 30 cm^3 de dioxane et 30 cm^3 d'une solution de dioxane chlorhydrique 4,7N . Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kpa), repris par 50 cm^3 d'eau et 50 cm^3 d'acétate d'éthyle, agité et neutralisé avec précaution par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, traitée au noir animal puis concentrée sous pression réduite (2,7 kpa) jusqu'à un volume d'environ 25 cm^3, ensuite filtrée, concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 1,3 g de N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]-N-méthyl-amine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 228°C.

Exemple 14

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthyl-sulfonyl-méthyl]azétidine-(RS) peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(4-chlorophény)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 1,5 cm^3 de méthanol anhydre, de 1,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et de 15 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est agité avec 5 cm^3 de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On

obtient 82 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl phényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,84 (s : 3H); 3,08 (mt : 2H); de 3,25 à 3,40 (mt : 1H); de 3,45 à 3,65 (mt : 2H); 4,45 (s : 1H); 5,13 (d, J = 10,5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,50 (mt : 8H); 8,11 (s large : 2H); 8,15 (s large : 1H)].

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthyl-sulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 3,16 g de 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidine dans 40 cm^3 de dioxane, on ajoute par fractions 0,96 g de soude broyée. Après 1 heure d'agitation à température ordinaire, le mélange réactionnel est additionné de 200 cm^3 d'acétate d'éthyle, 200 cm^3 d'eau, puis est décanté. La phase organique est lavée par 2 fois 80 cm^3 d'eau, puis par 80 cm^3 de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 14,5 cm, diamètre 4,8 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm^3. Les fractions 8 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) on obtient 1,49 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl) phényl]méthylsulfonyl-méthylène}azétidine sous la forme d'une meringue blanche.

La 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl) phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -78°C de 2,0 g de [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone dans 35 cm^3 de tétrahydrofuranne,

on coule goutte à goutte sous argon 4,1 cm^3 d'une solution 1,6N de n-butyllithium dans l'hexane. Après une heure d'agitation à -70°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 35 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après 2 heures d'agitation à -78°C, on coule une solution de 0,7 cm^3 de chlorure d'acétyle dans 5 cm^3 d'oxyde de diéthyle anhydre puis laisse le mélange revenir à température ordinaire. Après 2 heures et 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est additionné de 100 cm^3 d'eau, et décanté. La phase organique est lavée par 100 cm^3 d'eau, puis par 100 cm^3 de saumure puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,6 cm, hauteur 16 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (10/90 puis 40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 37 à 52 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,56 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidine sous forme d'une meringue blanche.

La [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone peut être préparée en chauffant au reflux 1,8 g de chlorure de 3,5-bis-(trifluorométhyl)benzyle, 50 cm^3 d'éthanol absolu et 1,22 g de méthylsulfinate de sodium. On obtient 1,86 g de [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone sous forme d'un solide blanc.

Exemple 15

La N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-1-yl}méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, mélange de deux diastéréoisomères peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-

difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, de 1,5 cm^3 de méthanol anhydre, de 1,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et de 45 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 16 heures à 20°C puis pendant 16 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 22 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions 17 à 25 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm^3 de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 6 mg de N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyle-méthyl-(RS)]azétidin-1-yl}méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, mélange de deux diastéréoisomères, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,20 (s : 6H); 2,53 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,65 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt : 2H); de 3,30 à 3,45 (mt : 1H); 3,35 (s large : 2H); 3,63 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,25 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,82 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

La N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,93 cm^3 d'une solution de diméthylamine 2M dans le méthanol dans 30 cm^3 de 1,2-dichloroéthane anhydre, on ajoute sous argon 1,0 g de (RS)-4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)-benzaldéhyde. Après 30 minutes d'agitation à température ordinaire, on ajoute par petites fractions 0,9 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 48 heures d'agitation, le mélange réactionnel est additionné de 2,65 cm^3 d'hydroxyde de sodium 1N, de 100 cm^3 d'eau et de 100 cm^3 de dichlorométhane, puis est décanté. La phase organique est lavée avec 2 fois 80 cm^3 d'eau, et avec 80 cm^3 de saumure, puis est séchée sur sulfate de

magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 17,5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 48 à 53 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,46 g de N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, sous la forme d'un solide blanc.

Le (RS)-4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)-benzaldéhyde peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 18,9 g de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl]-(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine dans 80 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute 75,6 cm³ d'acide chlorhydrique 5N. Après 3 heures à température ambiante, le mélange est repris par du dichlorométhane et l'eau distillée puis amené à pH 14 par ajout de soude 30% et décanté. La phase organique est lavée 2 fois avec 100 cm³ d'eau puis 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 16 g de (RS)-4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)-benzaldéhyde, sous forme d'une meringue blanche.

La 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl]-(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée selon la méthode suivante : à une solution de 34,45 g du mélange des deux diastéréoisomères acétate de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-yle dans 400 cm³ de tétrahydrofuranne sous argon à 0°C, on ajoute goutte à goutte 13,0 cm³ de 1,8-diazabicyclo[5-4-0]undec-7-éne et

après traitement habituel le produit est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 10,2 cm, hauteur 23 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm^3, on obtient 16,6 g de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl]-(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide blanc.

Le mélange des deux diastéréoisomères acétate de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-yle peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon l'exemple 1 (méthode 2), à partir de 11,6 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 35,1 cm^3 d'une solution 1,6N de n butyllithium dans l'hexane, 19,3 g de 1-{(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-one et 8,8 cm^3 de chlorure d'acétyle dans 500 cm^3 de tétrahydrofuranne, on obtient 37,8 g du mélange des deux diastéréoisomères acétate de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-yle, sous la forme d'une meringue blanche.

La 1-{(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-one peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 28,32 g de 1-{(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-ol dans 200 cm^3 de diméthylsulfoxyde, on ajoute à température ambiante 46 cm^3 de triéthylamine puis on additionne goutte à goutte une solution de 34 g du complexe trioxyde de soufre-pyridine dans 100 cm^3 diméthylsulfoxyde. Après 0,25 heure à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur de la glace, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lavé par 3 fois 400 cm^3 d'eau puis par 400 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne

de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 9,2 cm, hauteur 21 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 250 cm^3. Les fractions 9 à 18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20,4 g de 1-{(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-one sous la forme d'une huile jaune.

Le 1-{(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-ol peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 3, en partant de 35,0 g de {(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl}amine, 8,3 g d'épibromhydrine, 5,1 g d'hydrogénocarbonate de sodium et de 400 cm^3 d'éthanol. On isole 30,3 g de 1-{(4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de {(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973) à partir de 67,2 g de 4-([1,3]-dioxolan-2-yl)benzonitrile, 88,2 g de 1-bromo-4-chlorobenzène, 11 g de magnésium et 600 cm^3 d'éther éthylique. On obtient 42,3 g de {(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}amine sous forme d'une huile jaune.

Exemple 16

La 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine, mélange de deux diastéréoisomères, peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 1,5 cm^3 de méthanol anhydre, de 1,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et de 45 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 16 heures à 20°C puis pendant 16 heures à 50°C. Le

produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 25 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions 37 à 42 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm^3 de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 8 mg de 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine, mélange de deux diastéréoisomères, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm). On observe un mélange de diastéréoisomères, de 2,50 à 2,70 (mt : 1H); 2,66 et 2,68 (2s : 3H en totalité); de 3,15 à 3,80 (mt : 4H); de 4,20 à 4,30 (mt : 1H); 4,31 et 4,57 (2s : 1H en totalité); de 6,80 à 7,00 et de 7,10 à 7,40 (mts : 10H en totalité)].

Le 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,52 g d'un mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,14 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle et de 0,49 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm^3, 0,32 g de (RS)-1-[(4-chlorophényl-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide blanc, fondant à 176°C.

Le mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-

ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple O, à partir de 1,60 cm³ de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane, de 0,83 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone et de 1,06 g de 1-[(4-Chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-one. On obtient après purification sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³, 0,55 g du mélange de diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc cassé.

La 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-one peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 2), à partir de 1,83 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 20 cm³ de dichlorométhane, de 3,04 cm³ de diméthylsulfoxyde, de 5,2 g de 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 80 cm³ de dichlorométhane, et de 9,12 cm³ de triéthylamine. On obtient 3,3 g de 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]zétidin-3-one, sous la forme d'une huile jaune qui cristallise à température ordinaire.

Le 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : à une solution de 11,0 g de [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine dans 80 cm³ d'éthanol on ajoute 4,12 g de bicarbonate de sodium. Le mélange chauffé à 65°C est additionné de 4,03 cm³ d'épibromhydrine. Après 20 heures d'agitation à 65°C, le mélange refroidi est filtré et le filtrat concentré à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,6 cm, hauteur 32 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. On

obtient 6,3 g de 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une huile jaune pâle.

La [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension refroidie à 10°C de bromure de 4-chlorophénylmagnésien (préparée à partir de 19,15 g de 4-bromochlorobenzène et 2,43 g de magnésium) dans 120 cm^3 d'éther éthylique anhydre, on coule lentement une solution de 10,92 g de 2-thiophènecarbonitrile dans 80 cm^3 d'oxyde de diéthyle. Après une heure de reflux, le mélange est refroidi à 10°C, additionné lentement de 40 cm^3 de méthanol et ensuite filtré sur supercel. On ajoute sous argon et par petites fractions en 15 minutes 4,54 g de borohydrure de sodium puis agite le milieu réactionnel pendant 20 heures à 20°C. Le mélange obtenu est dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 5 cm, hauteur 42 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (4/6 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 6 à 12 concentrées à sec correspondent à 13 g d'imine sous la forme d'une huile jaune que l'on reprend dans 100 cm^3 de méthanol. La solution obtenue est additionnée de 2,4 g de borohydrure de sodium, et agitée pendant une heure à 5°C. Le mélange obtenu est dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 40 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (4/6 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm^3. On

obtient 11,0 g de [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine, sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 17

Le [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]méthanol-(RS) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,050 g de, [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]méthanol, de 1,0 cm^3 de méthanol anhydre, de 1,0 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et de 20 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm^3. Les fractions 30 à 38 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm^3 de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 13 mg de [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]méthanol-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,75 (t, J = 6 Hz : 1H); 2,52 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,59 (s : 3H); 3,17 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,48 (mt : 1H); 3,65 (mt : 1H); 4,23 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,70 (d, J = 6 Hz : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 12H)].

Le [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]méthanol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à +5°C de 5,1 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthyl-

sulfonyl-méthylène}azétidine dans 51 cm³ de tétrahydrofuranne, on coule 17 cm³ d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammmonium dans le tétrahydrofuranne. Après 20 minutes d'agitation à froid puis 3 heures à 20°C, le mélange réactionnel est coulé dans un mélange de 200 cm³ d'eau et de 100 cm³ d'acétate d'éthyle, puis décanté. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 14 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune obtenu est repris par 2 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis filtré sur verre fritté et lavé par 2 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient 1,6 g de [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène) phényl]méthanol, sous la forme d'un solide blanc fondant à 214°C.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthylsulfonyl-méthylène}azétidine peut être préparé en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 10,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol, de 2 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle et 8,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm) sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane comme éluant et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 12 à 29 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthylsulfonyl-méthylène}azétidine sous la forme d'une gomme.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl) phényl] méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol peut être préparé en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 5, à partir de 5,8 g de tert-butyl-(3-méthylsulfonylméthyl-benzyloxy)diméthyl-silane et de 5,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, on obtient 10,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol sous forme d'une gomme.

La tert-butyl-(3-méthylsulfonylméthyl-benzyloxy)diméthyl-silane peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 5,73 g de (3-méthylsulfonylméthyl-phényl)méthanol dans 50 cm^3 de N,N-diméthylformamide, on ajoute 4,87 g d'imidazole puis 10,3 cm^3 de tert-butylchlorodiméthylsilane. Après 20 heures d'agitation à température ordinaire, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,5 cm, poids de silice 100 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane, et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 2 à 7 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,8 g d'une huile qui cristallise à température ordinaire. PF = 75°C.

Le (3-méthylsulfonylméthyl-phényl)méthanol peut être préparé en opérant de la façon suivante : on agite 18 heures à une température proche de 20°C un mélange de 26 g d'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque et 4,6 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 600 cm^3 de tétrahydrofuranne. La solution est refroidie à 0°C puis on ajoute successivement 15 cm^3 d'acétate d'éthyle, 5 cm^3 d'eau, 5 cm^3 d'une solution aqueuse à 15% de soude et enfin 30 cm^3 d'eau. Le mélange est filtré sur célite, le filtrat repris par 600 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est reprise par 500 cm^3 d'eau puis 200 cm^3 d'une solution aqueuse saturée par du chlorure de sodium, décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée

à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 10,4 g de (3-méthylsulfonylméthyl-phényl)méthanol, sous la forme d'une gomme.

L'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 14 à partir de 23,3 g d'acide 3-chlorométhylbenzoïque et 23,3 g de méthanesulfinate de sodium, on obtient 26 g d'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Exemple 18

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,15 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(phénylsulfonylméthylène)-azétidine dans 3 cm^3 d'éthanol anhydre et 3,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on ajoute sous argon 13 mg de borohydrure de sodium. Après 1heure et 45 minutes d'agitation, on ajoute à nouveau 14 mg de borohydrure de sodium puis laisse agiter pendant 20 heures à 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50°C, additionné de 9,5 mg d'hydroborure de sodium et laissé agité pendant 2 heures et 30 minutes à 50°C puis refroidi à température ordinaire. On ajoute alors au mélange 0,5 cm^3 d'eau, 10 cm^3 de dichlorométhane puis 50 mg de sulfate de magnésium, et filtre puis évapore à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 15 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm^3. Les fractions 12 à 19 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 29 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,75 à 8,90 (mt : 3H); 3,32 (mt : 2H); 3,37 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); de 7,20 à

7,30 (mt : 8H); 7,57 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,67 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,88 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Exemple 19

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(phénylsulfonylméthylène)-azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -70°C, sous argon, de 4,34 g de (phénylsulfonylméthyl)triméthylsilane dans 40 cm³ de diméthyléther, on coule en 5 minutes 12 cm³ d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane. Après 30 minutes d'agitation du mélange à-60°C, on coule en 10 minutes une solution de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 30 cm³ de diméthyléther [produit sous la forme de base préparée en traitant 7,35 g du bromhydrate de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dissous dans 30 cm³ d'eau, par 25 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N et extraction de la base obtenue par 30 cm³ d'oxyde de diéthyle, puis séchage et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa)]. Après 45 minutes d'agitation à -70°C, puis 2 heures à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 12 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, de 20 cm³ d'eau, puis extrait par 2 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont par 40 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 puis 85/15 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est triturée dans 10 cm³ d'oxyde de diéthyle, la suspension filtrée, et le solide séché. On obtient 1,17 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(phénylsulfonylméthylène)-azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, d en ppm) : 3,88 (mt : 2H); 4,29 (mt : 2H);

4,50 (s : 1H); 6,17 (mt : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,56 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,64 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,87 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Le (phénylsulfonylméthyl)triméthylsilane peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -70°C de 3 g de méthyl phényl sulfone dans 40 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre, on coule en agitant sous argon en 20 minutes 13 cm³ d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane. Après 30 minutes d'agitation à-70°C, on ajoute au mélange 2,66 cm³ de triméthylchlorosilane, et arrête le chauffage. Après 4 heures d'agitation à température ordinaire le mélange réactionnel est additionné de 30 cm³ d'eau et extraite par 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 30 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2, 7 kPa). On obtient 4,34 g de (phénylsulfonylméthyl)triméthylsilane, sous la forme d'un liquide jaune.

Exemple 20

La 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,25 g de 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine dans 20 cm³ d'un mélange 50/50 de dichlorométhane et d'éthanol, on ajoute 0,125 g d'hydroborure de sodium. Après 1 heure d'agitation à 50°C, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C, additionné de 20 cm³ de dichlorométhane, de 1 cm³ d'eau et de 0,1 g de sulfate de magnésium. Le mélange est filtré, et le filtrat est concentré à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040 -0,063 mm, hauteur 15 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,18 g de 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-

azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,80 à 3,00 (mt : 3H); 3,34 (mt : 2H); 3,70 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,57 (ddd, J = 8-5 et 1 Hz : 1H); 7,97 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,07 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,75 (d large, J = 5 Hz : 1H)].

La 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl} pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,9 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-2-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol dans 50 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 0,25 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle, agite 15 minutes et ajoute 0,9 g de 4-diméthylaminopyridine. Après 3 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange 30 cm^3 d'eau, et 30 cm^3 de dichlorométhane, puis la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 25 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions 4 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,50 g de 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthyl-sulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre jaune.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-2-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -78°C, sous argon de 2,92 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one et de 3 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine dans 50 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute 2,13 g de tertiobutylate de potassium. Après 3 heures d'agitation à -78°C, on laisse le mélange réactionnel revenir à 0°C, puis on ajoute 50 cm^3 d'oxyde de diéthyle, 10 cm^3 d'eau et 10 cm^3 de solution aqueuse saturée de

chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 30 cm, diamètre 3 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon d'abord avec du dichlorométhane, puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions 8 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une huile brune encore impure que l'on chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon d'abord avec du dichlorométhane, puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions 5 à 25 sont réunies et concentrées à sec et le résidu obtenu est à nouveau chromatographié sur une même colonne, et dans les mêmes conditions mais en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions 12 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,3 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(-pyrid-2-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

La 2-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 20 g de tungstate de sodium dihydrate, dans 10 cm^3 d'eau, on ajoute en agitant sous argon 0,25 cm^3 d'acide acétique à 100%, puis 7,0 g de 2-méthylsulfanyl-pyridine. On chauffe ce mélange à 65°C, coule lentement en 15 minutes 10 cm^3 d'eau oxygénée à 30%, agite ensuite à 85°C pendant 30 minutes puis refroidit le mélange à +10°C. On ajoute au milieu 1,0 cm^3 d'ammoniaque à 32%, 5,0 cm^3 d'une solution aqueuse à 37,5% d'hydrogénosulfite de sodium, puis 10 cm^3 d'eau et 50 cm^3 de dichlorométhane. Le mélange est décanté, la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite

(2,7 kPa). L'huile incolore obtenue est délitée avec 50 cm³ d'éther de pétrole et la gomme insoluble est filtrée et reprise par 30 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,5 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme d'une huile incolore.

La 2-méthylsulfanyl-pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 11,0 g de 2-mercaptopyridine dans 105 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, on ajoute lentement 6,2 cm³ d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel dont la température s'est élevée à 30°C, est refroidi à température ordinaire. Après 2 heures d'agitation, le mélange est extrait par 100 cm³ de dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue, est purifiée par distillation sous pression réduite. On obtient 9,0 g de 2-méthylsulfanyl-pyridine, sous la forme d'un liquide incolore, pE = 84°C/45 mm Hg.

Exemple 21

La 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,15 g de 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-azétidin-3-ylidèneméthyl-sulfonyl}pyridine, de 20 cm³ d'un mélange 50/50 de dichlorométhane et d'éthanol, et de 80 mg d'hydroborure de sodium. On obtient 0,11 g de 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,75 à 2,95 (mt : 3H); 3,35 (mt : 2H); 3,43 (d, J = 6,5 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,54 (ddd, J = 8-5 et 1 Hz : 1H); 8,18 (ddd, J = 8-2,5 et 1,5 Hz : 1H); 8,90 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H); 9,11 (dd, J = 2,5 et 1 Hz : 1H)].

La 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl} pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,8 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(-pyrid-3-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, de 50 cm³ de dichlorométhane, de 0,22 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,8 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient 0,50 g de 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre crème.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(-pyrid-3-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 3,3 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]azétidin-3-one, de 50 cm³ de tétrahydrofuranne, de 3,5 g de 3-méthylsulfonyl-pyridine, et de 2,4 g de tertiobutylate de potassium. On obtient 1,4 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(-pyrid-3-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, sous la forme d'une poudre blanche.

La 3-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 33 g de tungstate de sodium, de 10 cm³ d'eau, de 0,25 cm³ d'acide acétique à 100%, de 9,5 g de 3-méthylsulfanyl-pyridine, de 15 cm³ d'eau oxygénée à 30% puis de 2 cm³ d'ammoniaque à 32% et de 2 cm³ de solution aqueuse à 37,5% d'hydrogénosulfite de sodium. L'huile brute obtenue est cristallisée avec 20 cm³ d'oxyde de diisopropyle, les cristaux sont filtrés, essorés, et séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 4,5 g de 3-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme de cristaux blancs. PF = 58°C.

La 3-méthylsulfanyl-pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A un mélange chauffé à 80°C, sous argon, de 9,4 g de 3-aminopyridine et de 100 cm³ de diméthyldisulfure, on ajoute 20 cm³ de nitrite d'isoamyle. Après 2 heures d'agitation à 90°C, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C, puis purifié par distillation fractionnée sous pression réduite.

On obtient 8,4 g de 3-méthylsulfanyl-pyridine, sous la forme d'un liquide jaune pâle, PE = 90°C/30 mm de mercure.

Exemple 22

La 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,15 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl} pyridine, 20 cm^3 d'un mélange 50/50 de dichlorométhane et d'éthanol, et de 80 mg d'hydroborure de sodium. On obtient 0,13 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,75 à 2,90 (mt : 1H); 2,88 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,42 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,75 (d large, J = 6 Hz : 2H); 8,93 (d large, J = 6 Hz : 2H)].

La 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl} pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,8 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(-pyrid-4-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, de 50 cm^3 de dichlorométhane, de 0,22 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,8 g de 4-diméthylaminopyridine. Le produit brut est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,42 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre cristalline blanche.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(-pyrid-4-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 2,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]azétidin-3-one, de 50 cm^3 de tétrahydrofuranne, de 2,6 g de 4-méthylsulfonyl-pyridine, et de 1,8 g de tertiobutylate de potassium. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 30 cm, diamètre 3 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm^3. Les fractions 8 à 27 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une poudre crème que l'on recristallise dans 5 cm^3 d'acétonitrile. Les cristaux sont filtrés, essorés, et séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,4 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl)]-3-(-pyrid-4-yl-sulfonylméthyl)azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs PF = 130°C

La 4-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 14 g de tungstate de sodium, de 4 cm^3 d'eau, de 0,05 cm^3 d'acide acétique à 100%, de 3,3 g de 4-méthylsulfanyl-pyridine, de 6,5 cm^3 d'eau oxygénée à 30% puis de 0,25 cm^3 d'ammoniaque à 32% et de 1 cm^3 de solution aqueuse à 37,5% d'hydrogénosulfite de sodium. L'huile brute obtenue est cristallisée avec 10 cm^3 d'oxyde de diisopropyle, les cristaux sont filtrés, essorés, et séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,6 g de 4-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme de cristaux blancs.

La 4-méthylsulfanyl-pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 11,0 g de 4-mercaptopyridine, de 105 cm^3 d'hydroxyde de sodium 1N, et de 6,2 cm^3 d'iodure de méthyle. L'huile brute obtenue, est purifiée par distillation sous pression réduite. On obtient

4,0 g de 4-méthylsulfanyl-pyridine, sous la forme d'une pâte blanche, pEb = 120°C/45 mm de mercure.

Exemple 23

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl] azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,50 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) sulfonylméthylène]azétidine dissous dans 25 cm^3 de méthanol anhydre et 25 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on ajoute sous argon 78 mg de borohydrure de sodium. Après 24 heures d'agitation, on ajoute 80 cm^3 d'eau et 50 cm^3 de dichlorométhane, décante, lave avec 80 cm^3 d'eau puis 80 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,02-0,04 mm, hauteur 20 cm, diamètre 14 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm^3. Les fractions 60 à 82 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,29 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,75 à 2,95 (mt : 1H); 2,88 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,41 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,26 (s : 1H); 7,13 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,44 (mt : 2H)].

Exemple 24

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthylène] azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : à 18,8 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidin-3-

131

ol dissous dans 800 cm^3 de dichlorométhane à température ambiante, on ajoute 4,3 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle puis, par petites portions, 16 g de 4-diméthylamino pyridine. Après 22 heures, le mélange réactionnel est lavé avec 3 fois 700 cm^3 d'eau puis 700 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (25 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,02-0,04 mm, hauteur 36 cm, diamètre 8,5 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm^3. Les fractions 2 à 148 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,79 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthylène]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 3,91 (mt : 2H); 4,28 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); 6,15 (mt : 1H); 7,08 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,40 (mt : 8H); 7,40 (mt : 2H)].

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl] azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : à une solution de 13,2 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfone dans 800 cm^3 de tétrahydrofuranne, on additionne goutte à goutte 42,9 cm^3 de butyllithium 1,6M dans l'hexane. Après 0,5 heure à -70°C et 0,5 heure à -30°C, on additionne goutte à goutte à -70°C, 14 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dissous dans 150 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après 3 heures à -70°C, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 400 cm^3 d'eau puis 400 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (25,14 g) est chromatographié sur une colonne de gel de

silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 31 cm, diamètre 7,5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 13 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après cristallisation dans l'éther éthylique, filtration et séchage, on obtient 4,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidin-3-ol sous la forme d'un solide blanc.

La (3,5-difluorophényl)méthylsulfone peut être préparée en opérant de la façon suivante : à une solution de 13,3 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfure dissous dans 450 cm³ de méthanol, on ajoute 225 cm³ d'eau et, par petites quantités à 5°C, 56,3 g d'oxone®. Après 20 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane et de l'eau et décanté. La phase organique est lavée 2 fois avec 700 cm³ d'eau puis 700 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 13,2 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfone sous la forme d'un solide blanc.

Le (3,5-difluorophényl)méthylsulfure peut être préparé en opérant de la façon suivante : à 11,8 cm³ de 1-bromo-3,5-difluorobenzène dilué dans 200 cm³ d'éther éthylique, on ajoute goutte à goutte à -70°C goutte 64 cm³ de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane. Après 0,5 heure à -70°C, on additionne goutte à goutte à -70°C, 14,2 g de méthylthiosulfonate de S-méthyle dissous dans 60 cm³ de tétrahydrofuranne. Après 3 heures à -70°C puis 18 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 300 cm³ d'eau puis 300 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On

obtient 13,3 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfure sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 25

A une solution de 0,40 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-(phénylsulfanyl)-azétidine dans 20 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à température ambiante 0,25 g d'acide métachloroperbenzoique. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé par 30 cm³ d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 25 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 en volume et en recueillant des fractions de 60 cm³, les fractions 9 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), reprises dans l'heptane pour isoler 100 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(RS)-phénylsulfinyl]-azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 3,01 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,32 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,45 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,59 (mt : 1H); 4,45 (s large : 1H); de 7,15 à 7,65 (mts : 13H)].

Exemple 26

A une solution de 0,80 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-(phénylsulfanyl)-azétidine dans 3,4 cm³ d'eau, 3,4 cm³ d'acide acétique, 3,4 cm³ d'éthanol et 1,7 cm³ d'acide sulfurique, on ajoute en plusieurs fois 1,2 g d'oxone®. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm³ de dichlorométhane, lavé par 3 fois 100 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de

gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 en volume et en recueillant des fractions de 60 cm^3, les fractions 9 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), reprises dans l'heptane, le solide filtré et séché pour isoler 0,23 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-(phénylsulfonyl)-azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 3,35 à 3,50 (mt : 4H); 3,96 (mt : 1H); 4,44 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,57 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,68 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,88 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Exemple 27

A une solution de 0,6 g de 5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle dans 70 cm^3 de méthanol refroidie vers 0°C on ajoute 43,5 mg de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à cette température, puis 5 heures à 20°C avant d'être à nouveau refroidi vers 0°C et additionné de 8,7 mg de borohydrure de sodium. Après 18 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est additionné de 100 cm^3 de dichlorométhane et 20 cm^3 d'eau distillée. Le mélange est décanté, la phase organique lavée avec deux fois 20 cm^3 d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70 /30 en volumes)]. On obtient 0,18 g de (RS)-5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,60 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,86 (s : 3H); 3,14 (mt : 2H); de 3,20 à 3,35 (mt : 1H); 3,45 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,82

(s : 3H); 4,47 (s : 1H); 5,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 7,28 (d, J = 4 Hz : 1H); de 7,30 à 7,50 (mt : 8H); 7,72 (d, J = 4 Hz : 1H)].

Le 5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 6,12 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 5,15 g de 5-(méthylsulfonylméthyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle, puis la suspension obtenue est refroidie à -70°C. On ajoute successivement 2,47 g de *tert*-butylate de potassium, puis après 1 heure 30 à cette température une solution de 1,7 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle dans 8 cm³ d'éther éthylique en 2 minutes. Le milieu réactionnel est maintenu 1 heure à -70°C, puis on laisse remonter la température vers 20°C avant de couler 80 cm³ d'eau distillée. Le tétrahydrofuranne est chassé sous pression réduite et le résidu aqueux obtenu est extrait par 500 cm³ de dichlorométhane. Le mélange est décanté, la phase organique est lavée avec 3 fois 80 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70 /30 en volumes)]. On obtient 1,6 g de 5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle sous la forme d'une meringue couleur crème.

Le 5-(méthylsulfonylméthyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : A la solution de 73 g de 5-(bromométhyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle dans 150 cm³ d'éthanol on ajoute 31,7 g de méthylsulfinate de sodium et la suspension obtenue est chauffée au reflux pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est extrait par quatre fois 500 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont

lavées successivement avec 250 cm^3 d'eau distillée et 250 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées d'une manière incomplète sous pression réduite. Le solide apparu est isolé par filtration, rincé par trois fois 25 cm^3 d'acétate d'éthyle glacé et fournit 21,4 g de 5-(méthylsulfonylméthyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle sous forme d'une poudre de couleur crème.

Le 5-(bromométhyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle peut être préparé selon la méthode décrite par Wityak J. et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1995), 5(18), 2097-100.

Exemple 28

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl-cyclopropyl-amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 3 g de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 30 cm^3 de dichlorométhane, à une température voisine de 24°C, sous atmosphère inerte d'argon, on ajoute 2,52 cm^3 de cyclopropylamine. Après 39 heures à une température voisine de 24°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (3 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,26 g d'une meringue jaune-pâle que l'on reprend avec 30 cm^3 de dichlorométhane et 2,52 cm^3 de cyclopropylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 21°C, sous atmosphère inerte d'argon, pendant 87 heures, puis concentrée sous 3 mbar à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,64 g de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl-cyclopropyl-amine sous forme d'une meringue jaune-pâle [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,29 (mt : 1H); de 0,40 à 0,75 (mt : 3H); 2,50 (mt : 1H); 2,73 (s : 3H); 2,90 (mf : 1H); de 3,45 à 3,70 (mt : 3H); 4,36 (s large : 1H); de

4,60 à 4,80 (mf étalé : 1H); 6,87 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 10H)].

Exemple 29

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane, à une température voisine de 21°C, sous atmosphère inerte d'argon, on ajoute 0,076 cm^3 de 1-(2-aminoéthyl)pyrrolidine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 21°C, sous atmosphère d'argon, pendant 22 heures, concentrée sous flux d'air à une température voisine de 42°C, puis le résidu brut obtenu est séché sous pression réduite (environ 3 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine sous forme d'une meringue ocre [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 1,75 à 1,95 (mt : 4H); de 2,55 à 2,85 (mt : 6H); 2,79 (s : 3H); 2,91 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 3,06 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,17 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,32 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,41 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,56 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 7,22 (s : 4H); 7,25 (s : 4H); 7,34 (mt : 2H)].

Exemple 30

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthanesulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthyl-amine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm^3 de dichlorométhane, et 0,3 cm^3 d'une solution de méthylamine dans le

tétrahydrofuranne (solution 2M). On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthyl-amine sous forme d'une gomme jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,00 à 2,20 (mf étalé : 1H); 2,62 (s : 3H); 2,76 (s : 3H); 3,04 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,18 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,37 (AB, J = 9 Hz : 2H); 4,31 (s : 1H); 4,55 (s : 1H); 6,89 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,22 (s : 4H); 7,24 (s : 4H); 7,32 (mt : 2H)].

Exemple 31

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm^3 de dichlorométhane, et 0,0596 cm^3 d'isobutylamine. On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,01 (2 d, J = 7 Hz : 6H); de 1,70 à 2,15 (mf étalé : 1H); 1,76 (mt : 1H); 2,51 (dd, J = 10,5 et 7 Hz : 1H); 2,76 (s : 3H); 2,80 (dd, J = 10,5 et 6 Hz : 1H); 3,01 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,14 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,32 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,44 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,58 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H); 7,35 (mt : 2H)].

Exemple 32

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-éthyl-amine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm^3 de dichlorométhane, et 0,3 cm^3 d'une solution d'éthylamine dans le tétrahydrofuranne (solution 2M). On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-

méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-éthyl-amine sous forme d'une gomme jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,22 (t, J = 7 Hz : 3H); de 2,70 à 2,85 (mt : 2H); 2,77 (s : 3H); de 2,95 à 3,10 (mf : 1H); 3,05 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,17 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,33 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,40 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,54 (s : 1H); 6,89 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H); 7,34 (mt : 2H].

Exemple 33

La (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N',N'-diméthyl-ethane-1,2-diamine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm^3 de dichlorométhane, et 0,0659 cm^3 de N,N-diméthyléthylènediamine. On obtient la (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N',N'-diméthyl-ethane-1,2-diamine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,32 (s : 6H); 2,53 (t, J = 6 Hz : 2H); 2,79 (s : 3H); 2,94 (t, J = 6 Hz : 2H); 3,06 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,16 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,30 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,41 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,55 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,21 (s : 4H); 7,24 (s : 4H); 7,34 (mt : 2H)].

Exemple 34

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthane-sulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une suspension de 400 mg de magnésium en tournures dans 2,5 cm^3 de diéthyléther anhydre, est ajouté, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 24°C, quelques gouttes d'iodure de méthyle pur puis 1 cm^3 d'iodure de méthyle en solution dans 22,5 cm^3 de diéthyléther. La suspension obtenue est agitée 30 minutes à une température voisine de

24°C, puis refroidie à une température voisine de 0°C par un mélange glace + eau. On ajoute, à une température voisine de 0°C, 1,65 g de complexe CuBr.Me_2S, puis le mélange réactionnel est agité 15 minutes à une température voisine de 0°C. A la suspension jaune obtenue est ajoutée, à une température voisine de 0°C, une solution de 0,5 g de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans un mélange de 1 cm^3 de tétrahydrofuranne et 1 cm^3 de diéthyléther. La suspension obtenue est agitée 4 heures à une température voisine de 0°C, puis à une température voisine de 25°C pendant 16 heures. La suspension noire obtenue est diluée avec 100 cm^3 d'acétate d'éthyle et 15 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté garni de Célite, le résidu solide est rincé avec de l'acétate d'éthyle puis de l'eau. Après décantation du filtrat, la phase organique est séparée, lavée avec de 10 cm^3 d'eau, 10 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtré sur verre fritté, et concentrée sous pression réduite (20 mbar) à une température voisine de 43°C. On obtient ainsi 550 mg d'une meringue orangée qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [14 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 290 mg d'une meringue blanche qui est dissoute dans 15 cm^3 de dichlorométhane anhydre et mise en réaction avec 500 mg de résine thiophénol (fournisseur Argonaut, 1,45 mMol/g) et 1 g de résine éthylène-diamine (0.8mMol/g) pendant 38 heures à une température voisine de 20°C. La suspension est filtrée sur verre fritté, les résines sont rincées avec du dichlorométhane, et le filtrat est concentré sous pression réduite

(5 mbar) à une température voisine de 43°C. On obtient 272,8 mg d'une meringue blanche qui est dissoute dans 2 cm^3 de dichlorométhane et mise en réaction avec 1 cm^3 d'éthylènediamine pendant 72 heures à une température voisine de 24°C. Le résidu brut obtenu est repris avec 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et 10 cm^3 d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée avec 10 cm^3 d'un solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, 10 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 10 cm^3 d'eau, 10 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée sous pression réduite (8 mbar) à une température voisine de 42°C. On obtient 263,4 mg d'une meringue jaune-pâle qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [7 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 191,4 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,75 (s : 3H); 2,67 (s : 3H); 2,74 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 2,93 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 3,21 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,46 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,33 (s large : 2H); 6,87 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,12 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H].

Exemple 35

La (RS)-1-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-4-méthyl-pipérazine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 99 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-

azétidine dans 2 cm³ de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, on ajoute 128 mg de 1-(éthanethiol-2-yl)-4-méthyl-pipérazine. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 706 mg de résine de Merrifield (1,7 mMol/g). Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, et la résine est rincée avec 2 fois 1 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 125 mg d'une huile blanche que l'on purifie par chromatographie sur silice (13 cm³ de silice 0,06-0,2 mm), en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (0-100 puis 5-95 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 62 mg de (RS)-1-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-4-méthyl-pipérazine sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,15 (s : 3H); 2,30 et 2,41 (2mfs : 8H); 2,55 (mt : 2H); 2,85 (s : 3H); 3,02 (mt : 2H); 3,09 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,38 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,42 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,79 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,68 (s : 1H); 5,37 (s : 1H); de 7,30 à 7,50 (mt : 11H)].

Exemple 36

La (RS)-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-diméthyl-amine peut être préparée en opérant comme dans l'exemple 35, à partir de 99 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine , 2 cm³ de dichlorométhane, 84 mg 2-(diméthylamino)-éthanethiol, et 706 mg de résine de Merrifield (1,7 mMol/g). On obtient ainsi 36 mg (RS)-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-diméthyl-amine sous forme de poudre blanc cassé.

Exemple 37

La (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-éthyl-amine peut être préparée de la manière suivante : Une solution de 40 mg de (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidine dans 0,1125 cm³ d'éthylamine (solution 2M dans le tétahydrofuranne), contenant un grain d'iodure de sodium, est agitée à une température voisine de 20°C pendant 2 heures, puis diluée avec 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique séparée est lavée avec 5 cm³ d'eau, 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée sous pression réduite (15 mbar) à une température voisine de 40°C. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 17 mg de (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-éthyl-amine sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1,11 (t, J = 7 Hz : 3H); de 2,10 à 3,55 (mt : 8H); 2,95 (s : 3H); 4,44 (s : 1H); 5,09 (s : 1H); de 7,10 à 7,55 (mt : 11H)].

La (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 590 mg de (RS)-[4-((4-Chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylene]-azétidin-1-yl}-méthyl)-phényl]-méthanol dans 5 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute, à une

température voisine de de 21°C, 0,525 cm³ de N,N-diisopropyl-éthylamine puis 0,19 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle. Après 1 heure à une température voisine de 21°C, on ajoute 2 cm³ d'un mélange méthanol/dichlorométhane (2,5/97,5 en volumes), puis après 5 minutes, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (20mbar) à une température voisine de 40°C. La meringue jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (50 g de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 3 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 1/99 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 421,2 mg de (RS)-[1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidine sous forme d'une meringue jaune.

Le (RS)-[4-((4-Chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylene]-azétidin-1-yl}-méthyl)-phényl]-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 420 mg de (RS)-4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl)-benzaldéhyde dans 7 cm³ de méthanol, refroidie à une température voisine de 0°C (glace + eau) sont ajoutés par portions 49 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 2 heures à une température voisine de 0°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (15 mbar) à une température voisine de 35°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (40 g de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 3 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (1/99 puis 2,5/97,5 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 418 mg de RS)-[4-((4-Chlorophényl)-{3-[(3,5-

difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylene]-azétidin-1-yl]-méthyl)-phényl]-méthanol sous forme d'une meringue blanche.

Exemple 38

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm^3 de dichlorométhane, et 0,05 cm^3 d'isobutylamine. On obtient 57 mg de la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine sous forme d'une meringue jaune-pâle [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,01 (d, J = 7,5 Hz : 6H); 1,76 (mt : 1H); 2,47 (dd, J = 10,5 et 7,5 Hz : 1H); de 2,75 à 2,85 (mt : 1H); 2,79 (s : 3H); 2,82 (dd, J = 10,5 et 5,5 Hz : 1H); 3,00 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,10 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,31 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,40 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,74 (s : 1H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,15 à 7,25 (mt : 6H); 7,96 (s large : 1H); 8,31 (s large : 2H)].

Exemple 39

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-cyano-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 99 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 2,5 cm^3 de diméthylsulfoxyde, à une température voisine de 20°C, on ajoute 17 mg de cyanure de potassium. La solution jaune, puis marron, obtenue est chauffée 15 minutes à une température voisine de 40°C, puis refroidie à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis repris avec 10 cm^3 de dichlorométhane, lavé avec 3 fois 5 cm^3 d'eau. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de

magnésium, filtré et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 100 mg d'une pâte jaune que l'on purifie par chromatographie sur silice (10 cm^3 de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 1 cm), en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 60 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-cyano-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une pâte jaune [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,94 (s : 3H); 3,07 (d, J = 7,5 Hz : 1H); de 3,20 à 3,40 (mt : 1H); 3,61 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,68 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,64 (s : 1H); 5,51 (s : 1H); de 7,25 à 7,50 (mt : 11H)].

Exemple 40

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-(1-cyclopropyl-éthyl)-amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm^3 de 1,2-dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,03 cm^3 de cyclopropylméthylcétone, 0,006 cm^3 d'acide acétique puis 32 mg de triacétoxyborohydrure de sodium. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 18 heures, puis on ajoute 2 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 60 mg d'une huile visqueuse jaune qui est triturée par de l'oxyde d'isopropyle, de l'éther de pétrole. Après séchage sous 0,1 mbar, on obtient 55 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sur silice (4 cm^3 de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 1,2 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 5/95 en volumes).

Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite, et repurifiées par chromatographie sur silice (4 cm^3 de silice 0,04-0,063 mm contenus dans une colonne de diamètre 1,2 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 1/99 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec. On obtient ainsi 20 mg de (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-(1-cyclopropyl-éthyl)-amine [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : On observe un mélange de diastéréoisomère, de 0,00 à 0,30 et de 0,40 à 0,80 (mts : 5H); 1,09 et 1,17 (2d, J = 6,5 Hz : 3H en totalité); 1,87 (mt : 1H); de 2,55 à 2,75-de 2,75 à 2,95 et de 3,25 à 3,55 (mts : 4H); 2,68 (s : 3H); 3,12 (d, J = 8,5 Hz : 1H); de 3,80 à 3,90 (mt : 1H); 4,42 et 4,43 (2s : 1H en totalité); 4,79 et 4,84 (2s : 1H en totalité); 6,89 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,16 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H]).

La (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 250 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-cyano-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine dans 10 cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre, refroidie à une température voisine de 0°C, est ajouté goutte à goutte 1,27 cm^3 d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium 1,5 M dans le tétrahydrofuranne. Après 30 minutes à une température voisine de 0°C, puis 4 heures à une température voisine de 20°C, la solution est de nouveau refroidie à une température de 0°C. On ajoute successivement 6,35 cm^3 d'eau, puis 1,06 cm^3 d'acide chlorhydrique aqueux (12N). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 10 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,42 g d'une huile jaune foncé que l'on purifie par chromatographie sur silice (40 cm^3 de silice 0,063-0,2 mm contenus dans une

colonne de diamètre 2,7 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 5/95 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 110 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine.

Exemple 41

Le (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-isobutyramide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,0187 cm^3 d'acide isobutyrique, 0,032 cm^3 de 1,3-diisopropylcarbodiimide et 2,5 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 72 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, on ajoute 2 cm^3 d'eau, on décante, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 16 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-isobutyramide sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,22 (d, J = 7 Hz : 6H); 2,46 (mt : 1H); 2,69 (s : 3H); 2,99 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,23 (AB, J = 8,5 Hz : 2H); 3,40 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,57 (dd,

J = 14 et 4,5 Hz : 1H); 4,09 (dd, J = 14 et 7,5 Hz : 1H); 4,34 (s : 1H); 4,35 (s : 1H); 6,71 (dd, J = 7,5 et 4,5 Hz : 1H); 6,95 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,10 à 7,35 (mt : 10H)].

Exemple 42

Le (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-cyclopropanecarboxamide peut être préparée d'une manière semblable à l'exemple 39 à partir de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthane-sulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine, 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, 0,0167 cm^3 d'acide cyclopropanecaboxylique, 0,032 cm^3 de 1,3-diisopropylcarbodiimide et 2,5 mg de 4-diméthylaminopyridine. On obtient 28 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-cyclopropanecarboxamide sous forme d'une poudre beige [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,81 (mt : 2H); 1,01 (mt : 2H); de 1,35 à 1,55 (mt : 1H); 2,70 (s : 3H); 3,02 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,21 (AB limite, J = 8 Hz : 2H); 3,45 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,62 (dd, J = 14 et 4,5 Hz : 1H); 4,10 (dd, J = 14 et 7,5 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,36 (s : 1H); 6,75 (dd, J = 7,5 et 4,5 Hz : 1H); 6,95 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 10H)].

Exemple 43

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diéthyl-amine peut être préparée d'une manière semblable à l'exemple 40 à partir de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine, 2 cm^3 de 1,2-dichloroéthane, 0,017 cm^3 d'acétaldéhyde, 0,006 cm^3 d'acide acétique et 32 mg de triacétoxyborohydrure de sodium. On obtient ainsi 12 mg de (RS)-{1-[bis-(4-

chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diéthyl-amine sous forme d'une poudre blanc cassé [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,00 (t, J = 7 Hz : 6H); 2,49 (q, J = 7 Hz : 4H); 2,54 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 2,69 (s : 3H); 2,76 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,07 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,15 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 3,24 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,06 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,35 (s : 1H); 5,02 (s : 1H); 6,91 (mt : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 10H)].

Exemple 44

Le (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-méthanesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm^3 d'acétate d'éthyle, à une température voisine de 20°C, on ajoute 150 mg de résine IRA-68 anhydre, puis 0,012 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,001 cm^3 d'eau puis 150 mg de résine IRA-68 anhydre. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, et le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 81 mg d'une pâte jaune qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 25 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-méthanesulfonamide sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,70 (s : 3H); de 2,95 à 3,10 (mt : 2H); 3,05

(s : 3H); 3,22 (d large, J = 8 Hz : 1H); 3,52 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,74 (dd, J = 13,5 et 8 Hz : 1H); 3,90 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz : 1H); 4,23 (s : 1H); 4,46 (s : 1H); 5,54 (mt : 1H); 7,00 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,05 à 7,35 (mt : 10H)].

Exemple 45

La (RS)-1-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-3-isopropyl-urée peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm^3 de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,0197 cm^3 d'isocyanate d'isopropyle. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,05 cm^3 d'eau, puis après 15 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est séché sur sulfate de magnésium, filtré, et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu (75 mg) est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 16 mg de (RS)-1-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-3-isopropyl-urée sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,17 (d, J = 7 Hz : 6H); 2,68 (s : 3H); 3,00 (d large, J = 8,5 Hz : 1H); 3,11 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,17 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,46 (d large, J = 8,5 Hz : 1H); 3,64 (dd, J = 14 et 5 Hz : 1H); 3,86 (mt : 1H); 3,96 (dd, J = 14 et 7,5 Hz : 1H); 4,15 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,43 (s : 1H); 5,11 (mt : 1H); 6,94 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,10 à 7,30 (mt : 10H)].

Exemple 46

L'ester d'isobutyl de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-carbamique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm^3 de pyridine, à une température voisin de 20°C, on ajoute 0,016 cm^3 de chlorofomiate d'isobutyle. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 68 mg d'une pâte jaune qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 14 mg de l'ester d'isobutyl de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-carbamique sous forme d'une poudre blanc cassé [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,96 (d, J = 7 Hz : 6H); 1,95 (mt : 1H); 2,68 (s : 3H); 3,04 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,19 (s : 2H); 3,51 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,75 (dd, J = 14 et 5 Hz : 1H); de 3,80 à 4,00 (mt : 3H); 4,30 (s : 1H); 4,34 (s : 1H); 5,63 (mf : 1H); 6,95 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,10 à 7,30 (mt : 10H)].

Exemple 47

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 52 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm^3 d'acétonitrile est ajouté, à une

température voisine de 20°C, 138 mg de carbonate de potassium puis 0,0075 cm^3 d'iodure de méthyle. Après agitation pendant une nuit à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté, le solide est rincé avec du dichlorométhane, et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu brut obtenu (90 mg) est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 11 mg de (RS)-[1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl]-diméthyl-amine [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,18 (s : 6H); 2,30 (d, J = 13 Hz : 1H); de 4,65 à 4,78 (mt : 1H); 2,70 (s : 3H); 2,98 (d, J = 13 Hz : 1H); 3,09 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,32 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,11 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,35 (s : 1H); 4,94 (s : 1H); 6,92 (mt : 1H); de 7,10 à 7,40 (mt : 10H)].

Exemple 48

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 400 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthyl-sulfonyl-méthylène]azétidine dans 4,5 cm^3 d'éthanol, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 25,5 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 26 mg de tétrahydroborure de sodium. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 4,5 heures, puis à une température voisine de 50°C pendant 3 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le dépôt blanc obtenu est

repris avec 2 cm^3 d'eau et 2cm^3 de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est concentrée sous pression réduite, et la meringue jaune obtenue est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 14 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,56 (mt : 1H); 2,58 (s : 3H); 3,20 (mt : 2H); de 3,35 à 3,55 (mt : 1H); 3,66 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,81 (s : 3H); 4,21 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 4,26 (s large : 1H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 10H)].

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 à partir de 1 g de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[méthylsulfonyl-(4-methoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol, 20 cm^3 de dichlorométhane, 0,229 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle et 722 mg de 4-diméthylamino-pyridine. Après purification par chromatographie sur silice à pression atmosphérique (100 g de silice, granulométrie 0,063-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 3 cm), en éluant avec du dichlorométhane), les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 650 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine sous forme d'une gomme jaune.

Le (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[méthylsulfonyl-(4-methoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans

l'exemple 1 à partir de 19,6 cm³ de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane, 5,7 g de 4-méthoxybenzyl méthyl sulfone et 8,71 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-one dans 450 cm³ de tétrahydrofuranne. On obtient ainsi 8,3 g de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[méthylsulfonyl-(4-methoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol sous forme d'un solide beige.

La 4-méthoxybenzyl-méthyl-sulfone peut être préparée en opérant comme décrit dans l'exemple 27, à partir de 13,6 cm³ de chlorure de 4-méthoxybenzyle, 30 mg d'iodure de sodium, 14,4 g de méthylsulfinate de sodium dans 125 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 5,75 g de 4-méthoxybenzyl-méthyl-sulfone sous forme d'une poudre blanche.

Exemple 49

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylmorpholine peut être préparé de la manière suivante : A 37 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl) méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C, 252 mg d'EDCI supporté (2,3 équivalents, le réactif EDCI supporté est commercial, et peut être également préparé selon la référence suivante : M. Desai, L. Stramiello, Tetrahedron Letters, 34, 48, 7685-7688 (1993)), 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, 0,006 cm³ de morpholine, puis 0,010 cm³ de triéthylamine. Après 12 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté. Le filtrat est lavé avec 2 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 15 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylmorpholine sous forme d'une meringue beige [Spectre de R.M.N.^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,60 à 3,80 (mt : 13H); 3,93 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); de 6,65 à 6,85 (mt : 3H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 50

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohéxylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 250 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl) méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 10cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 0,070 cm^3 de cyclohexylamine, 144 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,141 cm^3 de triéthylamine, puis 4 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (25cm^3) garnie avec 12 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée avec un mélange dichlorométhane-éther de pétrole (80-20 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 1,5 cm^3. Les fractions 11 à 17 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 169 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexyl-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N.^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 0,90 à 1,45 (mt : 6H); de 1,50 à 1,90 (mt : 4H); 2,66 (mt : 1H); 2,90 (mt : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,52 (d, J = 10,5 Hz : 1H); de 3,60 à 3,80 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,25 (d large, J = 8 Hz : 1H); 6,90 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H].

Exemple 51

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpipéridine peut être préparé de la manière suivante : A une

solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,012 cm³ de pipéridine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) en éluant au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 8 et 15 cm³ sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14 mg (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpipéridine sous forme d'une poudre blanche cristalline [Spectre de R.M.N.^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 0,95 à 1,15 et de 1,30 à 1,50 (2mts : 6H en totalité); 2,74 (mt : 2H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); de 3,30 à 3,45 (mt : 4H); de 3,55 à 3,70 (mt : 1H); 3,95 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 52

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpyrrolidine peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,010 cm³ de pyrrolidine, 0.023 cm³ de diisopropylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures, Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-

0,063 mm) en éluant au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 11 et 19 cm^3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 29 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpyrrolidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N.^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 1,75 à 2,00 (mt : 4H); 2,74 (mt : 2H); de 3,00 à 3,30 (mt : 3H); de 3,35 à 3,60 (mt : 4H); 3,80 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 53

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,009 cm^3 de cyclopropylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm^3. Les fractions 2 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 29 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropyl acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,40 (mt : 2H); 0,74 (mt : 2H); 2,64 (mt : 2H); 2,89 (dd, J = 7,5 et 5 Hz : 1H); 3,08 (mt : 2H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,51

(d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 5,50 (mf : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 54

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro phényl)-N-cyclohéxyl-N-méthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,016 cm^3 de N-méthylcyclohexylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm^3. Les fractions 4 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 17 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohéxyl-N-méthylacétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (250 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, à une température de 373K, δ en ppm) : de 0,98 à 1,85 (mt : 10H); de 2,60 à 3,05 (mt : 8H); 3,26 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,25 (d large, J = 9 Hz : 1H); 4,45 (s : 1H); 7,00 (mt : 3H); de 7,25 à 7,45 (mt : 8H)].

Exemple 55

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(tétrahydrofuran-2-ylméthyl)-acétamide peut être préparé de la manière

suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm^3 de tétrahydrofurfurylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm^3. Les fractions 3 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 27 mg de 2(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(tétrahydrofuran-2-ylméthyl)-acétamide sous forme d'une solide blanc [Spectre de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 1,65 à 1,95 (mt : 4H); 2,64 (mt : 1H); 2,89 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,20 (mt : 3H); de 3,30 à 3,60 (mt : 2H); 3,58 (d, J = 10,5 Hz : 1H); de 3,65 à 3,95 (mt : 3H); 4,25 (s : 1H); 5,81 (mt : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 56

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,016 cm^3 d'aminoéthylmorpholine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le

milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée successivement avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm^3 pour les fractions 1 à 12, puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm^3 pour les fractions 12 à 27. Les fractions 13 à 27 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 34 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,33 (t large, J = 5 Hz : 4H); 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,65 (mt : 1H); de 2,85 à 3,20 (mt : 3H); 3,25 (q large, J = 7 Hz : 2H); 3,43 (mt : 1H); 3,57 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,61 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,98 (mf : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 57

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(1-éthylpyrrolidin-2-ylméthyl)- acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,018 cm^3 d'aminométhyléthylpyrrolidine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4 cm^3 de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane

entre 0 et 6 cm^3 puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes). Les fractions contenant le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. La pâte jaune ainsi obtenue est reprise par 2 cm^3 d'acétate d'éthyle, puis par 2 cm^3 d'eau distillée. Après agitation, le mélange est congelé, la phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est repris par 2 cm^3 d'oxyde de di-isopropyle puis est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 38 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(1-éthylpyrrolidin-2-ylméthyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 0,96 et 1,17 (2t, J = 7,5 Hz : 3H en totalité); de 1,60 à 2,00 (mt : 4H); de 2,50 à 2,95-de 3,10 à 3,85 (mts : 11H); de 3,95 à 4,10 (mt : 1H); 4,10 et 4,14 (2d, J = 10,5 Hz : 1H en totalité); 5,18 et 5,25 (2s larges : 1H en totalité); 6,66 (mt : 1H); de 6,80 à 7,00 (mt : 2H); de 7,15 à 7,45 (mt : 8H)].

Exemple 58

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N- isobutylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,012 cm^3 d'isobuthylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 5 cm^3 de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au

dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane entre 0 et 6 cm³ puis avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 40 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N- isobutylacétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,75 (d, J = 7,5 Hz : 6H); 1,62 (mt : 1H); 2,61 (mt : 1H); de 2,70 à 2,95 (mt : 3H); 3,03 (mt : 2H); 3,22 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,83 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,45 (s : 1H); 7,00 (mt : 2H); 7,08 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,45 (mt : 8H); 8,11 (t, J = 6 Hz : 1H)].

Exemple 59

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N,N-diméthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,060 cm³ de diméthylamine en solution 2M dans le tétrahydrofuranne, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4,4 cm³ de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane entre 0 et 6 cm³ puis avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 13 mg de (RS)-2-{1-[bis-

(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N,N-diméthylacétamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2,70 à 2,80 (mt : 2H); 2,92 (s : 3H); 2,95 (s : 3H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,38 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,96 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 60

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-benzylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm^3 de benzylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4,4 cm^3 de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane entre 0 et 6 cm^3 puis avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 37 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-benzylacétamide sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,67 (mt : 1H); 2,93 (mt : 1H); 3,11 (mt : 2H); 3,43 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,62 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,26 (s :

1H); 4,38 (mt : 2H); 5,71 (mt : 1H); 6,71 (t large, J = 9 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,10 à 7,40 (mt : 13H)].

Exemple 61

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohéxylméthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,016 cm^3 d'aminométhylcyclohéxane, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm^3. Les fractions 2 à 3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 49 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohéxylméthyl-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 0,75 à 1,75 (mt : 11H); 2,65 (mt : 1H); de 2,85 à 3,15 (mt : 5H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,57 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,40 (mt : 1H); 6,71 (t large, J = 9 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 62

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-

chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,017 cm³ d'aminopropylpyrrolidinone, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 4 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 35 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 1,50 à 1,65 (mt : 2H); 2,04 (mt : 2H); 2,43 (t, J = 8 Hz : 2H); 2,64 (mt : 1H); 2,88 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,30 (mt : 6H); de 3,30 à 3,45 (mt : 3H); 3,64 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,90 (mt : 2H); 7,15 (t, J = 6 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 63

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétyl(4-méthylpipérazine) peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm³ de N-méthylpipérazine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le

milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éthanol (98-02 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm^3. Les fractions 10 à 24 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 39 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétyl(4-méthylpipérazine)sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,83 (mt : 1H); de 2,10 à 2,45 (mt : 3H); 2,21 (s : 3H); 2,74 (mt : 2H); de 2,95 à 3,15 (mt : 2H); de 3,30 à 3,55 (mt : 4H); 3,73 (mt : 1H); 3,93 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,78 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 64

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2,2-diméthyl-propyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,014 cm^3 de néopentylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éther de pétrole (80-20 en volumes) en recueillant des fractions de 1,5 cm^3. Les fractions 4 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 40 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-

chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2,2-diméthyl-propyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,81 (s : 9H); 2,66 (mt : 1H); de 2,90 à 3,20 (mt : 5H); 3,44 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,61 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 5,40 (mt : 1H); 6,72 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 65

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,015 cm^3 d'aminoéthylpyrrolidine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éthanol (98-04 en volumes) en recueillant des fractions de 1.5 cm^3. Les fractions 13 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 33 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); de 2,50 à 2,70 (mt : 3H); 2,54 (mt : 4H); 2,91 (dd, J = 7,5 et 5 Hz : 1H); 3,10 (mt : 2H); de 3,20 à 3,45 (mt : 3H); 3,64 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,86 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 66

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,011 cm^3 de cyclopropaneméthylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée avec un mélange dichlorométhane-éther de pétrole (80-20 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 1.5 cm^3. Les fractions 3 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 37 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,13 (mt : 2H); 0,45 (mt : 2H); 0,86 (mt : 1H); 2,65 (mt : 1H); 2,91 (dd, J = 7,5 et 5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 4H); 3,41 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,57 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 5,50 (mt : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 67

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl) -N-propylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement

0,015 cm³ de propylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 21 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-propylacétamide sous forme de solide blanc [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,84 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1,45 (mt : 2H); 2,65 (mt : 1H); 2,92 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,20 (mt : 2H); 3,15 (q, J = 7 Hz : 2H); 4,43 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,56 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,39 (mt : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H].

Exemple 68

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-méthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,050 cm³ d'une solution de méthylamine 2M dans le tétrahydrofuranne, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions ne contenant

que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 19 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-méthylacétamide sous forme de solide blanc [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,66 (mt : 1H); 2,76 (d, J = 5 Hz : 3H); 2,93 (mt : 1H); 3,10 (mt : 2H); 3,44 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,59 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 5,41 (mf : 1H); 6,71 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 69

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,011 cm^3 d'isopropylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 1,5 cm^3. Les fractions 6 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 21 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropyl-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,05 (d, J = 7 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 7 Hz : 3H); 2,65 (mt : 1H); 2,90 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,51 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,00 (mt : 1H); 4,26 (s :

1H); 5,19 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 70

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-piperidin-1-yl-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm^3 d'aminopipéridine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éthanol (98-02 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm^3. Les fractions 7 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 33 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-piperidin-1-yl-acétamide sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 0,95 à 1,65-2,05 et 2,29 (mts : 10H); de 2,60 à 2,80 (mt : 2H); de 3,00 à 3,20 (mt : 2H); 3,39 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 4,32 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 6,00 (s : 1H); 6,65 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 71

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cycloheptylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-

chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,015 cm^3 cyclohéptylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm^3. Les fractions 3 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 24 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cycloheptyl-acétamide sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 1,20 à 1,95 (mt : 12H); 2,65 (mt : 1H); 2,90 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,52 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 3,86 (mt : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,31 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 72

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 98 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 4 cm^3 de dichloroéthane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 60 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, et 3 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazol on fait buller de l'ammoniac pendant 2 heures avec agitation à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3)

garnie avec 3g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9-1 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 36 et 80 ml sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 32 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-acétamide sous forme de poudre amorphe [Spectre de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,66 (mt : 1H); 2,95 (dd, J = 7 et 5 Hz : 1H); de 2,95 à 3,15 (mt : 2H); 3,45 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,67 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); de 5,20 à 5,40 (mf : 2H); 6,72 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 73

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylamino acétate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 200 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 8 cm^3 de dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 100 mg de chlorhydrate d'ester méthylique de la glycine, 115 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, et 6 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau, séché, filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu ainsi obtenu est repris par 1 cm^3 de dichlorométhane, puis déposé sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL-020-005 conditionnée et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-05 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 18 et 42 ml sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 68 mg (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylamino

acétate de méthyle sous forme de cristaux cotonneux blancs [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,67 (mt : 1H); 2,93 (dd large, J = 7,5 et 5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,41 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,68 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 3,74 (s : 3H); 3,93 (dd, J = 18 et 5 Hz : 1H); 4,03 (dd, J = 18 et 5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,71 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 74

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(3-diméthylamino-propyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,015 cm^3 de N,N-diméthylpropane-1,3-diamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4 cm^3 de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane entre 0 et 6 cm^3 puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 33 mg (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(3-diméthylamino-propyl)-acétamide sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 1,91 (mt : 2H); 2,71 (s : 6H); 2,95 (mt : 2H); de 3,15 à 3,40 (mt : 2H); de 3,40 à 3,60 (mt : 1H); de 3,60 à 3,80 (mt :

2H); 4,00 (mt : 2H); 4,28 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 5,22 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,90 (mt : 2H); 7,33 (mt : 4H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H)].

Exemple 75

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-hydroxy-éthyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,024 cm^3 d'éthanolamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est lavé avec 2 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, séché sur sulfate de magnésium, puis est déposée sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL-016-002 conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-05 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 25 et 60 cm^3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est à nouveau chromatographié sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL-016-002 conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-05 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 25 et 35 cm^3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-hydroxy-éthyl)-acétamide sous forme de solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,65 (mt : 1H); 2,91 (mt : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); de 3,30 à 3,50 (mt : 3H); 3,60 (d, J = 10,5 Hz :

1H); 3,66 (t, J = 5,5 Hz : 2H); 4,26 (s : 1H); 5,88 (mt : 1H); 6,71 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 76

La (RS)-1-[{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-méthyl]-3-propylurée peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 3 cm^3 de toluène anhydre, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 0,056 cm^3 de triéthylamine et 0,064 cm^3 de diphénylphosphonoazide . La solution obtenue est agitée à une température voisine de 50°C pendant environ 1 heure. On ajoute 0,016 cm^3 de propylamine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 1cm^3 de dichlorométhane puis déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 12 et 16 cm^3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 13 mg de (RS)-1-[{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-méthyl]-3-propylurée sous forme d'un solide beige [Spectre de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1,53 (mt : 2H); de 2,55 à 2,75 (mt : 1H); de 2,80 à 3,25 (mt : 6H); 4,26 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,92 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,31 (d, J = 5,5 Hz : 1H); 6,66 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,79 (mt : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 77

Le chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 0,44 g d'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 7 cm^3 de dioxane, est rajouté 3 cm^3 d'acide chlorhydrique 6 N. La solution obtenue est agitée au reflux pendant environ 2 heures, puis laissé à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le précipité formé est filtré sur verre fritté N° 3, lavé par 10 cm^3 d'oxyde de di-isopropyle, puis séché sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,185 g de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de poudre blanche [Spectre de R.M.N .^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, à une température de 363K, δ en ppm) : 2,87 (dd, J = 14 et 4 Hz : 1H); 2,95 (mt : 1H); 3,18 (mt : 1H); 3,96 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,18 (t, J = 9 Hz : 1H); 4,72 (t, J = 9 Hz : 1H); 5,26 (mf : 1H); 7,00 (mt : 2H); 7,06 (tt, J = 9,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,30 à 7,60 (mt : 8H)].

Exemple 78

L'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 0,78 g d'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidene}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 20 cm^3 d'éthanol, on rajoute 121 mg de borohydrure de sodium, à une température voisine de 0°C. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 200 cm^3 d'eau distillée puis extrait par 3 fois 40 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée par 3 fois 40 cm^3 d'eau distillée puis par 40 cm^3 d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une

température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne garnie de 75 cm^3 de silice fine (0,040-0,063 mm) sous une pression de 0,7 bar avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (le pourcentage d'acétate d'éthyle variant de 0 à 10 %) en recueillant des fractions de 15 cm^3 . Les fractions 4 à 11 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,46 g d'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de laque jaune [Spectre de R.M.N.^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,19 (t, J = 7 Hz : 3H); 2,62 (t large, J = 6 Hz : 1H); 2,87 (dd, J = 7,5 et 6 Hz : 1H); de 2,95 à 3,15 (mt : 2H); 3,39 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,78 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,10 (mt : 2H); 4,25 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Les fractions 16 à 26 de la chromatographie précédente sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,24 g de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-éthanol sous forme de meringue jaune [Spectre de R.M.N.^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,98 (mf : 1H); 2,69 (mt : 1H); de 2,70 à 2,85 (mt : 1H); de 2,90 à 3,10 (mt : 2H); 3,18 (mt : 1H); 3,44 (mt : 1H); de 3,65 à 3,85 (mt : 2H); 4,28 (s : 1H); de 6,60 à 6,80 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

L'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 9,1 g d'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 200 cm^3 de dichlorométhane, on rajoute 6.6 g de 4-diméthylaminopyridine, 2,1 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 250 cm^3 d'eau distillée, puis séché avec du

sulfate de magnésium, filtré, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris à chaud par 50 cm^3 d'oxyde d'isopropyle puis abandonné à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. La suspension blanche obtenue est filtré sur verre fritté, lavée par 20cm^3 d'éther de pétrole puis séchée sous vide sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 7,9 g d'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidene}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de poudre crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,25 (t, J = 7 Hz : 3H); 3,85 (mt : 2H); 4,12 (AB, J = 7,5 Hz : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); de 6,65 à 6,80 (mt : 3H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

L'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 7,73 cm^3 de diisopropylamine dans 125 cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de -70°C, sont ajoutés au goutte à goutte 34,54 cm^3 d'une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane en 15 minutes, l'agitation est maintenue à cette température pendant 45 minutes, est ajouté en 15 minutes une solution de 11,01 g de 3,5-difluorophénylacétate d'éthyle dans 85 cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre, l'agitation est poursuivie pendant 1 heure à -78°C, est ajouté 16,84 g 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-one dans 90 cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre, l'agitation est poursuivie 1 heure à -70°C, est ajouté à 0°C sous vive agitation 300 cm^3 d'une solution saturée de chlorure d'ammonium en 30 minutes., le mélange réactionnel est décanté après 12 heures, la phase organique est lavée 3 fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de diamètre 70 mn garnie de 2000 cm^3 de silice fine (0,040-0,063mm) sous une pression de 0,7 bars avec

un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (99-01 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 9,1 g d'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de solide crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,25 (t, J = 7 Hz : 3H); 2,87 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,07 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,13 (d large, J = 8 Hz : 1H); 3,28 (d large, J = 8 Hz : 1H); 4,12 (s : 2H); 4,21 (mt : 2H); 4,36 (s : 1H); 6,78 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Le 3,5-difluorophénylacétate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 12 cm^3 d'éthanol dans 300 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 20,4cm^3 de triéthylamine, puis 27,6 g du chlorure de l'acide 3,5-difluorophénylacétique en solution dans 60 cm^3 de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est lavé successivement par 2 fois 150 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique décinormale, puis par 2 fois 150 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtré, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 29 g de 3,5-difluorophénylacétate d'éthyle sous forme d'huile jaune.

Le chlorure de l'acide 3,5-difluorophénylacétique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 25 g d'acide 3,5-difluorophénylacétique dans 350 cm^3 de 1,2-dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 19,3 cm^3 de chlorure d'oxalyle, puis quelques gouttes de diméthylformamide, après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C sont à nouveau successivement ajoutés 30 cm^3 de chlorure d'oxalyle, puis quelques gouttes de diméthylformamide. Le milieu réactionnel

est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 27,6 g de chlorure de l'acide 3,5-difluorophénylacétique sous forme d'huile jaune.

Exemple 79

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine est obtenu de la façon suivante : A une solution de 0,5 g de (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthyl]-azétidine dans 10 cm^3 de tétrahydrofuranne refroidie à -78°C et maintenue sous atmosphère inerte, on ajoute 0,5 cm^3 une solution 2M de diisopropylamidure de lithium. On laisse la température remonter à -20°C puis on ajoute 0,06 cm^3 de iodométhane. On laisse la température remonter à 0°C sur une période de 2 heures puis on ajoute 20 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le milieu réactionnel est décanté et les phases aqueuses sont extraites par deux fois 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium et évaporés à sec à 40°C sous 2,7 kPa, fournissant 550 mg de résidu de couleur crème. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Dynamax, référence 83-121-C taille 21.4 mm x 250 mm, précolonne 21.4 mm x 50 mm référence R00083121G, silice 8µ porosité 60 Angstroem; Rainin Instrument Co. Inc., Mac Road, Woburn, MA 01801, USA) en éluant avec un mélange heptane : isopropanol (99 : 1 en volumes) à 15 cm^3 par minute (détection 254nm, fractions de 10 cm^3). Les fractions contenant le composé de Rf=32/77 (cyclohexane : acétate d'éthyle 70 : 30, 254nm, Plaques de Silice référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstatd, Allemagne) sont réunies et évaporées à 40°C sous 2,7 kPa, fournissant 80 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine sous forme d'une poudre blanche amorphe [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,05 (s : 3H); 2,54 (s :

3H); 2,63 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,17 (t large, J = 8 Hz : 1H); 3,32 (mt : 1H); 3,44 (t large, J = 8 Hz : 1H); 3,71 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,15 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 80

La (RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une suspension de 0,191 cm^3 de bis-(4-fluoro-phényl)-chlorométhane, 300 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine et 167 mg de carbonate de potassium dans 5 cm^3 d'acétonitrile, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés quelques grains d'iodure de potassium. Après 48 heures à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté, le solide est rincé avec de l'acétonitrile, et le filtrat est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [3 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 39 mg de (RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue jaune [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,54 (t large, J = 7 Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,18 (mt : 2H); de 3,20 à 3,45 (mt : 1H); 3,63 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 6,90 à 7,05 (mt : 6H); de 7,25 à 7,40 (mt : 4H)].

Le chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparé peut être préparé de la manière suivante : Une suspension de 8,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl

méthylène]-azétidine, et 1,3 g d'hydroxyde de palladium (20% en poids de palladium), dans 600 cm³ de méthanol, 20 cm³ d'acide chlorhydrique 1N et 4 cm³ d'acide acétique, est agitée à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'hydrogène (1,5 bars) jusqu'à absorption totale d'un volume de 2,1 litres d'hydrogène. Le milieu réactionnel est alors filtré sur verre fritté garni de noir. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite, puis le résidu obtenu est repris avec de l'éthanol. Le produit blanc cristallisé est filtré et séché. On obtient ainsi 5,4 g de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme de cristaux blancs.

La 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine peut être préparée peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 18,8 g de 3-acétoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl]-azétidine et 3,9 g de monohydrate d'hydroxyde de lithium dans 120 cm³ d'acétonitrile est porté à une température voisine de 70°C pendant 3 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 2°C, on ajoute successivement 120 cm³ d'éther de ter-butyl et de méthyl, 80 cm³ d'eau distillée puis lentement 5 cm³ d'acide acétique. Après décantation, la phase organique est lavée avec 80 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 80 cm³ d'eau distillée, 80 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec de l'éthanol. Après une nuit à une température voisine de 20°C, le mélange obtenu est filtré sur verre fritté, les cristaux blancs obtenus sont rincés avec de l'éthanol, de l'oxyde de diisopropyle et séchés sous pression réduite à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 14,6 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine sous forme de cristaux blancs.

La 3-acétoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine peut être préparée peut être préparée de la manière suivante : A

une suspension de 12,37 g de 3,5-difluorobenzyl-méthyl-sulfone dans 200 cm^3 de tétrahydrofuranne, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de -30°C, on ajoute goutte à goutte en 25 minutes environ 47,1 cm^3 de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane. La solution jaune trouble est agitée à une température voisine de -30°C pendant 2 heures, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 11,87 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one dans 75 cm^3 de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 1,5 heures à une température voisine de -30°C, puis on ajoute 6,07 cm^3 de chlorure d'acétyle, et on laisse revenir la température du milieu à une température voisine de -10°C en environ 30 minutes. On ajoute 200 cm^3 d'eau et 100 cm^3 de dichlorométhane. Après agitation vigoureuse pendant 30 minutes et décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 150 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 150 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu cristallin obtenu est repris par 50 cm^3 d'éthanol bouillant. La suspension blanche obtenue est laissée reposer une nuit à une température voisine de 20°C, puis le solide obtenu est essoré sur verre fritté, rincé par de l'éther de diisopropyle, et séché sous pression réduite à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 19,5 g de 3-acétoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine sous forme de cristaux blancs.

La 1-benzhydryl azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll. dans J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

La 3,5-difluorobenzyl-méthyl-sulfone peut être préparée peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 66,69 cm^3 de bromure de 3,5-difluorobenzyle, 71,97 g du sel de sodium de l'acide méthanesulfinique et 150 mg d'iodure de sodium dans 625 cm^3 d'éthanol est porté au reflux, sous atmosphère d'argon, pendant environ 16 heures. Après refroidissement

jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est dilué avec 3 litres d'acétate d'éthyle, lavé avec 500 cm³ d'eau, 500 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé sous pression réduite (50 mbar) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 300 cm³ d'éther éthylique, et le solide est filtré sur verre fritté, rincé avec 200 cm³ d'éther éthylique, séché sous pression réduite à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 86,9 g de 3,5-difluorobenzyl-méthyl-sulfone sous forme d'une poudre blanche.

Exemple 81

La (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 47 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane, 50 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine et 58 mg de carbonate de potassium dans 2 cm³ d'acétonitrile, est agité environ 3 heures à une température voisine de 20°C, 2 heures au reflux du solvant, environ 16 heures à une température voisine de 20°C, puis 1,5 heures au reflux du solvant. On ajoute alors quelques grains d'iodure de potassium, et le mélange réactionnel est maintenu environ 2 heures au reflux du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 11 mg de (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine

sous forme d'une laque incolore [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,59 (mt : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,21 (mt : 2H); de 3,30 à 3,50 (mt : 1H); 3,67 (mt : 1H); 4,28 (d large, J = 11 Hz : 1H); 4,32 (s large : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); 7,19 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 4H); 7,64 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,45 (mt : 1H); 8,59 (s très large : 1H].

Le (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane peut être préparé de la manière suivante : Un mélange de 150 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol dans 0,356 cm^3 d'acide bromhydrique (à 33% dans l'acide acétique) et 0,101 cm^3 de bromure d'acétyle est porté au reflux pendant 1 heure, puis laissé à une température voisine de 20°C pendant 2 heures, avant d'être concentré sous pression réduite, et coévaporé avec quelques cm^3 de toluène. On obtient ainsi 234 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane sous forme d'un solide beige gommeux.

Le (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 5,83 cm^3 de bromure de 4-chlorophénylmagnésium (solution 1 M dans l'éther éthylique) dans 5 cm^3 de tétrahydrofuranne, sous atmosphère inerte d'argon, est ajouté lentement 0,5 cm^3 de 3-pyridine-carboxaldéhyde. Après environ 3 heures, on ajoute au milieu réactionnel 3 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et 10 cm^3 d'eau. Après agitation 5 minutes à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est acidifié jusqu'à un pH d'environ 2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 15 cm^3 de dichlorométhane. La phase aqueuse restante est traitée avec 10 cm^3 d'une solution aqueuse de soude 1N et re-extraite avec 3 fois 15 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques contenant l'acétate d'éthyle sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium,

filtrées, et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 466 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous forme d'un solide jaune vif.

Exemple 82

La (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 160 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane, 169 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine et 94 mg de carbonate de potassium dans 5 cm^3 d'acétonitrile, est agité environ 17 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors quelques grains d'iodure de sodium, et après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est maintenu environ 1,5 heures au reflux du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant aux produits recherchés par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient un premier mélange de diastéréoisomères, soit 24 mg de (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une laque jaune, et un second mélange de diastéréoisomères, soit 31 mg de (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue jaune. Le premier mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,62 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,67 (s : 3H); 3,21 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,42 (mt : 1H); 3,70 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 4,28

(d, J = 11 Hz : 1H); 6,85 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,97 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 6H); 8,52 (dd, J = 4,5 et 1,5 Hz : 2H).

Le second mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,59 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,67 (s : 3H); 3,26 (mt : 2H); de 3,35 à 3,50 (mt : 1H); 3,63 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,85 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,97 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 6H); 8,50 (dd, J = 4,5 et 1,5 Hz : 2H).

Le (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane peut être préparé de la manière suivante : Une solution de 100 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol dans 0,24 cm^3 d'acide bromhydrique (à 33% dans l'acide acétique) est portée au reflux pendant 1 heure, puis laissé revenir à une température voisine de 20°C. On ajoute alors 0,675 cm^3 de bromure d'acétyle et le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 1,5 heures, puis laissé revenir à une température voisine de 20°C, avant d'être concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 163 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane sous forme d'une meringue-gomme beige.

Le (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 2 g de 4-(4-chlorobenzoyle)-pyridine dans 160 cm^3 d'éthanol, sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 348 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 90 mg de tétrahydroborure de sodium. Après environ 1,5 heures à la même température, on dilue le milieu réactionnel avec 200 cm^3 de dichlorométhane et 200 cm^3 d'eau. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à environ une valeur de 5 par ajout d'environ 13 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 100 cm^3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées

sous pression réduite. On obtient ainsi 2 g de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous forme d'une poudre blanche.

Exemple 83

La (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 300 mg de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-bromométhane, 225 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine, 125 mg d'iodure de potassium et 521 mg de carbonate de potassium dans 5 cm^3 d'acétonitrile, est chauffé environ 2 heures au reflux du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté. Le résidu solide est rincé avec du dichlorométhane, et les filtrats sont évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi 402 mg d'une meringue chocolat qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient un premier mélange de diastéréoisomères, soit 14 mg de (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue marron, et un second mélange de diastéréoisomères, soit 10 mg de (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue beige.

Le premier mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,57 (t, J

= 7,5 Hz : 1H); 2,65 (s : 3H); de 3,15 à 3,30 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,63 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 5H); 7,63 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 8,38 (d, J = 2,5 Hz : 1H).

Le second mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,57 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,64 (s : 3H); 3,18 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,38 (mt : 1H); 3,63 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,24 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); 7,20 (d, J = 8 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 4H); 7,59 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 8,34 (d, J = 2,5 Hz : 1H).

Le (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-bromométhane peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 100 mg de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-méthanol dans 2 cm^3 de tétrachlorure de carbone, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute 0,153 cm^3 de bromure de thionyle. Après 3,5 heures à une température voisine de 0°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, et coévaporé avec quelques cm^3 de toluène. On obtient ainsi 1,3 g d'un liquide brun qui est repris avec du dichlorométhane, additionné d'eau et de dithionite de sodium. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,33 g de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-bromométhane sous forme d'une huile brune.

Le (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé en opérant du manière semblable à l'exemple 84 à partir de 22,5 cm^3 de bromure de 4-chlorophénylmagnésium (solution 1 M dans l'éther éthylique) dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne, sous atmosphère inerte d'argon, et 2,9 g de 2-chloro-pyridine-5-carboxaldéhyde dans 30 cm^3 de tétrahydrofuranne. On

obtient ainsi 3,42 g de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous forme d'une poudre vert pâle.

La 2-chloro-pyridine-5-carboxaldéhyde peut être préparée selon la référence suivante : G. Pandey, T.D. Bagul, A.K. Sahoo, J. Org. Chem., 1998, 63, 760-768.

Exemple 84

La (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 50 mg 5-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyrimidine, 52,6 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine, 44 mg d'iodure de potassium et 73 mg de carbonate de potassium dans 2 cm^3 d'acétonitrile, est chauffé environ 5 heures au reflux du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est purifié par dépôt direct sur chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient un premier mélange de diastéréoisomères, soit 8 mg de (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine sous forme d'une meringue jaune, et un second mélange de diastéréoisomères, soit 6 mg de (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine sous forme d'une meringue jaune.

Le premier mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,60 (t large, J = 7 Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,24 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,41 (mt : 1H); 3,66 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,33 (s large: 1H); 6,84 (t large, J = 9 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); de 7,25 à 7,35 (mt : 4H); 8,71 (s large : 2H); 9,08 (s large : 1H).

Le second mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,61 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,24 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,43 (mt : 1H); 3,65 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,33 (s : 1H); 6,85 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,96 (mt : 2H); de 7,25 à 7,35 (mt : 4H); 8,69 (s : 2H); 9,06 (s : 1H).

La 5-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyrimidine peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 205 mg de (4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol dans 1 cm^3 de tétrachlorure de carbone et 1cm^3 de dchlorométhane, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 0°C, on ajoute 0,36 cm^3 de bromure de thionyle. Après 2,5 heures à une température voisine de 0°C, le milieu réactionnel est ramené à une température voisine de 20°C, concentré sous pression réduite, et coévaporé avec quelques cm^3 de toluène. Le liquide brun obtenu est repris avec 10 cm^3 de dichlorométhane, lavé avec 5 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en dithionite de sodium, puis avec de l'eau. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 227 mg d'un liquide visqueux beige qui est repris avec un minimum de dichlorométhane et purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes).

Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 51 mg de 5-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyrimidine sous forme d'une meringue jaune.

Le (4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol peut être préparé en opérant du manière semblable à l'exemple 83 : à une solution de 636 mg de 5-bromopyrimidine, dans 10 cm^3 de tétrahydrofuranne, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de -78°C, sont ajoutés goutte à goutte 2,5 cm^3 de n.butyl lithium (solution 1,6 M dans l'hexane). Après 10 minutes à une température voisine de -78°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 562 mg de 4-chlorobenzaldéhyde dans 1 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de -78°C, on laisse remonter lentement la température du milieu réactionnel jusqu'à une température voisine de 20°C, et on ajoute successivement 15 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, 60 cm^3 d'acétate d'éthyle et 10 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 15 cm^3 d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté, et concentrées sous pression réduite (20 mbar) à une température voisine de 44°C. L'essentiel de l'huile orange obtenue (1,09 g) est purifiée par chromatographie sur colonne de diamètre 30 mn garnie de 60 g de silice moyenne (0,063-0,200mm) à pression atmosphérique en éluant avec un gradient méthanol/dichlorométhane (0/100 à 7/93 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 293 mg de (4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol sous forme d'une huile jaune.

Exemple 85

L'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-

ylidene}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 0,23 g de l'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque dans 5 cm^3 dichlorométhane on ajoute 0,140 g de 4-diméthylamino-pyridine puis 0,042 cm^3 de chlorure de méthane sulfonyle. Le mélange réactionnel est agité 20 heures à 20°C, puis dilué par 10 cm^3 d'eau. Après décantation, la phase organique est successivement lavée avec 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 d'une solution saturée de NaCl, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec à 40°C sous 2,7 kPa. L'huile obtenue est triturée pendant 45 minutes dans 50 cm^3 d'éther diisopropylique. Le solide formé est filtré fournissant 120 mg de l'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-ylidene}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque sous forme d'un solide beige fondant à 184°C [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,53 (mf : 2H) ; 2,95 (s : 3H) ; 3,90 (mf : 2H) ; 4,04 (t, J = 5,5 Hz : 1H) ; 4,24 (mt : 3H) ; 4,49 (mf : 2H) ; 4,60 (mt : 1H) ; 5,90 (mf : 1H) ; de 7,05 à 7,50 (mt : 13H)].

L'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque est préparé de la façon suivante : A un mélange de 0,72 g de l'ester phénolique de l'acide 4-méthylsulfonylméthyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque et de 0,708 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 15 cm^3 de tétrahydrofuranne sec refroidi sous atmosphère inerte à -78°C on ajoute 0,52 g de tertiobutylate de potassium. Le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 4 heures puis on ajoute 0,354 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one. Après deux heures à -78°C, on laisse revenir la température à 20°C. Le mélange réactionnel est dilué dans 100 cm^3 d'eau puis le tétrahydrofuranne est évaporé sous 2,7 kPa à 40°C. La phase aqueuse est extraite par deux fois 100 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les

extraits organiques sont combinés et séchés sur sulfate de magnésium, concentrés sous 2,7kPa à 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice (200g de silice, Amicon, 20-45 µm de porosité 60Angstroem, colonne de 5 cm de diamètre) en éluant avec un mélange cyclohexane : acétate d'éthyle (6 : 4 en volume). Les fractions de Rf=11/64 (cyclohexane :acétate d'éthyle 6 : 4, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstatd, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 240 mg de l'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque.

L'ester phénolique de l'acide 4-méthylsulfonylméthyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 1 g de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine dans 10 cm^3 de dichlorométhane sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,778 cm^3 de thiochloroformiate de phényle. La solution prend instantanément une couleur ambrée très foncée. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à 21°C puis dilué dans 100 cm^3 de dichlorométhane. Le milieu organique est lavé par 2 fois 50 cm^3 d'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé à sec à 40°C sous 2,7 kPa . Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur cartouche de silice (référence SIL-020-005, FlashPack, Jones Chromatography Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Royaume Uni) en éluant avec un mélange de cyclohexane : d'acétate d'éthyle 6 : 4 (10 cm^3/min, fractions de 5 cm^3). Les fractions de Rf=12/74 (cyclohexane : acetate d'éthyle 1 :1, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstatd, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 700 mg de l'ester phénolique de l'acide 4-méthylsulfonylméthyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque.

La 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine peut être

préparé de la façon suivante : A une solution de 17,6 g de bromure de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-pyridinium dans 700 cm^3 d'eau refroidie à 5°C, on ajoute goutte à goutte en une heure une solution de 5,14 g de borohydrure de sodium et de 25 g de carbonate de sodium dans 700 cm^3 d'eau en ne dépassant pas une température de 5°C dans le milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est agité pendant quatre heures à 0°C puis on laisse revenir à température ambiante pendant la nuit. Le solide jaune formé est isolé par filtration et séché sous 2,7 kPa, fournissant 9,6 g de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine ayant un Rf de 44/81 (dichlorométhane : méthanol, 95 : 5 en volumes, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstatd, Allemagne).

Le bromure de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-pyridinium peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 10g de 4-méthylsulfonylméthyl-pyridine dans 200 cm^3 l'acétonitrile on ajoute 14 cm^3 de bromure de benzyle puis on chauffe à reflux pendant 3 heures puis on laisse revenir à température ambiante pendant la nuit. Le solide formé est filtré, séché sous vide à 2,7 kPa, fournissant 17,6 g de bromure de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-pyridinium.

La 4-méthylsulfonylméthyl-pyridine peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 57,4 g de chlorhydrate de 4-chlorométhyl pyridine dans 700 cm^3 d'éthanol on ajoute lentement 14g d'hydroxyde de sodium en pastilles puis 35,7g de méthanesulfinate de sodium. Après addition la température est de 28°C. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant deux heures puis on laisse revenir à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est porté à 50°C puis filtré à chaud sur papier. Le filtrat est évaporé à sec à 40°C sous 2,7 kPa. Le résidu est recristallisé dans 300 cm^3 d'isopropanol fournissant 29,6 g de 4-méthylsulfonylméthyl-pyridine.

Exemple 86

La (RS)-1-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-3-propyl-urée peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 90 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine dans 5 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute 0,052 cm^3 d'isocyanate de n.propyle. Après environ 72 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, concentré à sec sous pression réduite, repris avec de l'éther diisopropylique. Le mélange obtenu est filtré et concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 80 mg d'un solide jaune pâle, que l'on dissout dans 5 cm^3 de tétrahydrofuranne, et auquel on ajoute 80 mg de résine scavenger. Après environ 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 36 mg d'un solide pâteux qui est purifié par chromatographie sous pression sur cartouche de silice, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions 16 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 6 mg de (RS)-1-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-3-propyl-urée sous la forme d'une huile [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,88 (t, J = 7,5 Hz : 3H); de 1,35 à 1,60 (mt : 2H); de 2,25 à 2,55 et de 2,65 à 3,05 (2 série de mts : 6H en totalité); 3,04 (mt : 2H); 3,22 (mt : 1H); 3,38 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); de 4,10 à 4,20 (mt : 1H); 4,17 (s : 1H); 6,62 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H].

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine peut être préparée en opérant de la façon suivante : Dans un autoclave, refroidi par un bain d'acétone et de carboglace, sont introduits 1,2 g de l'ester éthylique de l'acide méthanesulfonique (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl) en solution dans 10 cm^3 de méthanol, puis une solution de 30 cm^3 d'ammoniac dans 30 cm^3 de

méthanol. L'autoclave, fermé, est agité et porté à une température voisine de 60°C pendant 24 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C,on laisse l'ammoniac s'évaporer à l'air, à une température voisine de 20°C, puis la solution restante est concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi une gomme qui est triturée ave de l'éther éthylique, à une température voisine de 20°C pendant environ 16 heures. L'insoluble obtenu est filtré, séché au dessiccateur pendant 3 heures. On obtient ainsi 830 mg de la (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine sous forme d'un solide blanchâtre.

L'ester éthylique de l'acide méthanesulfonique (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl) peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 1,9 g de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-éthanol dans 20 cm^3 de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, est ajouté 0,34 cm^3 de chlorure de méthane sulfonyle. Après refroidissement du mélange réactionnel jusqu'à une température voisine de 10°C, on ajoute 0,89 cm^3 de triéthylamine. Après agitation de la solution pendant 20 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute goutte à goutte 100 cm^3 d'eau puis 150 cm^3 de dichlorométhane. La phase organique décantée, et séparée, est lavée avec deux fois 50 cm^3 d'eau, 50 cm^3 d'une solution aqueuse satrurée en chlorure de sodium, 50 cm^3 d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et évaporée à sec sous pression réduite. La meringue jaune ainsi obtenue (2 g) est purifiée sur colonne de silice (granulométrie 0,020 – 0,045 mm), sous 0,4 bar de pression en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions 49 à 111 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 1,2 g de l'ester éthylique de l'acide méthanesulfonique (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl) sous la forme d'une meringue blanche.

Exemple 87

Le (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-cyclopropanecarboxamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 90 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine dans 5 cm^3 de tétrahydrofuranne, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,018 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, 10 mg d'acide cyclopropanecarboxylique, 16 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, puis 0,4 g de morpholine supportée sur polystyrène. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est filtré, et concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 80 mg d'un produit pâteux qui est purifié par passage sur une cartouche SPE (phase SCX, 1 g de phase). On obtient ainsi 76 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sous pression sur une cartouche de silice, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) Les fractions 9 à 19 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 12 mg de (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-cyclopropanecarboxamide sous la forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,70 (mt : 1H); de 0,80 à 1,00 (mt : 2H); de 1,15 à 1,35 (mt : 1H); de 2,35 à 2,55 et de 2,70 à 3,10 (2 séries de mts : 7H en totalité); 3,26 (mt : 1H); 3,47 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 5,63 (mt : 1H); 6,62 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H)].

Exemple 88

Le (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-3-méthyl-butyramide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 45 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine dans 5 cm^3 de

tétrahydrofuranne, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 114 mg de HATU, 30,6 mg d'acide isovalérique, puis 0,2 g de morpholine supportée sur polystyrène. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. Le milieu réactionnel est filtré, et concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 46 mg d'une huile orangée qui est purifiée par chromatographie sous pression sur une cartouche de 5 g de silice, en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient 6 mg de (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-3-méthyl-butyramide sous la forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,88 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,91 (d, J = 6,5 Hz : 3H); de 1,85 à 2,10 (mt : 3H); de 2,30 à 2,55 et de 2, 70 à 3,10 (2 séries de mts : 6H en totalité); 3,37 (mt : 2H); 4,19 (s : 1H); 5,45 (mt : 1H); 6,65 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H)].

Exemple 89

Le (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-isobutyramide peut être préparé en opérant d'une manière semblable à l'exemple 3 précédent : A partir de 45 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthylamine, 5 cm^3 de tétrahydrofuranne, 114 mg de HATU, 26 mg d'acide isobutyrique, et 0,2 g de morpholine supportée sur polystyrène, on obtient 10 mg de (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluoro-phényl)-éthyl]-isobutyramide sous la forme d'une huile opaque [Spectre de R.M.N. ^{1}H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 0,87 (d, J = 7 Hz : 3H); 0,93 (d, J = 7 Hz : 3H); de 2,15 à 2,85 (mt : 7H); de 3,00 à 3,25 (mt : 2H); 4,40 (s : 1H); de 7,00 à 7,20 (mt : 3H); 7,38 (mt : 4H); 7,52 (mt : 4H); 7,77 (mt : 1H)].

Exemple 90

La {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 128 mg de l'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique dans 3 cm³ de tétrahydrofuranne, refroidie dans un bain d'acétone et de carboglace, est ajouté 3 cm³ d'une solution de bromure de 3,4-difluoro-phénylmagnésium 0,5N dans le tétrahydrofuranne. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 0°C, on ajoute 10 cm³ d'eau, puis le milieu réactionnel est agité 1 heure à une température voisine de 20°C. La phase aqueuse décantée est extraite avec 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 2 fois 15 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 123 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sous pression sur une cartouche de 20 g de silice, en éluant avec du dichlorométhane (stabilisé sur amylène). On obtient ainsi 47 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 3,34 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,56 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,05 (mt : 1H); 4,35 (s : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 9H); 7,58 (dmt, J = 9 Hz : 1H); 7,70 (ddd, J = 9/7,5 et 2,5 Hz : 1H].

L'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 2,03 g de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine dans 40 cm³ de dichlorométhane, refroidie à une température voisine de 0°C par un bain d'eau glacée, sont ajoutés 2,65 cm³ de 1-méthylpipéridine. La solution jaune obtenue (solution A) est conservée à une température voisine de 0°C. A une suspension de 7 g de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique dans 300 cm³ de dichlorométhane et 40 cm³ de tétrahydrofuranne, refroidie à une température voisine de –8°C par un bain de glace et d'isopropanol, sont ajoutés successivement 2,65 cm³ de

1-méthylpipéridine, puis 1,6 cm³ de chloroformiate de méthyle. Après environ 5 minutes d'agitation à une température voisine de –8°C, on ajoute goutte à goutte la solution A précédemment préparée. Après 10 minutes d'agitation à une température voisine de –8°C, le bain refroidissant est enlevé, et le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 20 heures, puis lavé avec 3 fois 150 cm³ d'eau, et concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 8,19 g d'un résidu qui est purifié sous pression sur 500 g de silice Amicon (diamètre des particules : 20 – 45 ?m) en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/dichlorométhane (8 – 92 en volumes). On obtient ainsi 6,6 g de l'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique sous forme d'une huile jaune pâle.

L'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique peut être préparé d'une manière semblable à celle décrite par ANDERSON A.G. et LOK R. *J.Org.Chem.*, 37, 3953-3955 (1972) à partir du 1-benzhydrylazétidin-3-ol, en utilisant comme matière première le 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol.

Exemple 91

La {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone peut être préparée en opérant comme pour la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone, à partir de 1,1 g de l'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique, 1,5 cm³ de 1-bromo-3,5-difluorobenzène, et 316 mg de magnésium en tournures. On obtient ainsi 880 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone sous forme d'une huile visqueuse jaune pâle [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 3,34 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,55 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,44 (s : 1H); 7,01 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 10H)].

Exemple 92

La {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-cyclohexyl-méthanone peut être préparée en opérant comme pour la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone, à partir de 284 mg de l'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique et 1,68 cm^3 de chlorure de cyclohexylmagnésium 2N dans le THF. On obtient ainsi 116 mg {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-cyclohexyl-méthanone sous forme d'une huile visqueuse jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 1,10 à 1,35 et de 1,55 à 1,85 (2 série de mt : 10H en totalité); 2,30 (mt : 1H); 3,14 (t, J = 8 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 8 Hz : 2H); 3,56 (mt : 1H); 4,31 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 93

La {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-phényl-méthanone peut être préparée en opérant comme pour la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,4-difluoro-phényl)-méthanone, à partir de 258 mg de l'amide N-méthoxy-N-méthyl de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique et 1,02 cm^3 de bromure de phénylmagnésium 3N dans le THF. On obtient ainsi 208 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-phényl-méthanone sous forme d'une huile visqueuse jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 3,35 (t, J = 8 Hz : 2H); 3,57 (t, J = 8 Hz : 2H); 4,13 (mt : 1H); 4,35 (s : 1H); 7,25 (dmt, J = 8 Hz : 4H); 7,34 (dmt, J = 8 Hz : 4H); 7,45 (t large, J = 8 Hz : 2H); 7,56 (tt, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 7,84 (dmt, J = 8 Hz : 2H)].

Exemple 94

Le (RS)-1-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-1-(3,5-difluoro-phényl)-ethanol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 100 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-

difluoro-phényl)-méthanone dans 4 cm³ de tétrahydrofuranne, refroidie à une température inférieure à –40°C, est ajouté 0,167 cm³ d'une solution de bromure de méthylmagnésium 3N. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 0°C, on ajoute 5 cm³ d'eau, puis la phase aqueuse décantée est extraite avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 91 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sous pression sur une cartouche de 10 g de silice, en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (1/9 en volumes). On obtient ainsi 74 mg de (RS)-1-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-1-(3,5-difluoro-phényl)-ethanol sous forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,46 (s : 3H); 2,71 (mt : 1H); 2,82 (mt : 1H); 2,98 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,24 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,34 (mt : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,33 (mf : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,25 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 95

La O-allyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone peut être préparée en opérant de la façon suivante : Une solution de 100 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone et 101 mg de chlorhydrate de O-allyl-hydroxylamine dans 5 cm³ de pyridine est agité, à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. On ajoute alors 5 cm³ d'eau, et l'on extrait le mélange réactionnel avec 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 111 mg d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sous pression sur une cartouche de 20 g de silice (diamètre des particules de 0,04 à 0,063 mm) en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (2/98 en volumes). On

obtient ainsi 68 mg O-allyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone sous forme d'une huile visqueuse incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm). On observe un mélange des 2 isomères Z et E dans les proportions approximatives 65/35 ou inversement; 2,84 et 3,11 (2 t larges, respectivement J = 8 Hz et J = 7,5 Hz : 2H en totalité); 3,44 et 3,66 (2 t larges, respectivement J = 7,5 Hz et J = 8 Hz : 2H en totalité); 3,58 et 3,81 (2 mts : 1H totalité); 4,16 et 4,30 (2 s : 1H en totalité); 4,59 (mt : 2H); 5,22 (dmt, J = 11 Hz : 1H); 5,27 (dmt, J = 18 Hz : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,80 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,91 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H].

Exemple 96

La O-éthyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone peut être préparée en opérant comme décrit pour la préparation de la O-allyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone : A partir de 100 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone et 90 mg de chlorhydrate de O-éthyl-hydroxylamine, on obtient ainsi 83 mg O-éthyl-oxime de la {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone sous forme d'une huile visqueuse incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm). On observe un mélange des 2 isomères Z et E dans les proportions approximatives 65/35 ou inversement; 1,25 et 1,27 (2 t, J = 7 Hz : 3H en totalité); 2,82 et 3,12 (2 t larges, respectivement J = 8 Hz et J = 7,5 Hz : 2H en totalité); 3,45 et 3,66 (2 t larges, respectivement J = 7,5 Hz et J = 8 Hz : 2H en totalité); 3,58 et 3,78 (2 mts : 1H totalité); de 4,05 à 4,20 (mt : 2H); 4,16 et 4,30 (2 s : 1H en totalité); 6,80 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,91 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 97

La (RS)-1-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-méthylurée peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 300 mg du chlorhydrate de l'acide {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-acétique dans 15 cm³ de toluène anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 0,336 cm³ de triéthylamine et 0,384 cm³ de diphénylphosphonoazide. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 60°C pendant environ 90 minutes. On ajoute 2,6 cm³ d'une solution de méthylamine 2M dans le tétrahydrofuranne, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 1cm³ de méthanol puis déposé sur une cartouche BOND-ELUT SCX VARIAN 5g de référence 1225-6027 conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol puis éluée au méthanol amoniacal 2N. Les fractions ammoniacales sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 250 mg d'une huile claire qui est reprise par 1 cm³ de dichlorométhane puis déposée sur une cartouche de 16 mn de diamètre, remplie de 5 g de silice de granulométrie 0,015-0,035 mm, conditionnée et éluée au dichlorométhane entre 0 et 40 cm³ puis éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (80-20 en volumes) à l'aide d'un système de pompage. Les fractions comprises entre 50 et 80 cm³ sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 140 mg de (RS)-1-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-méthylurée sous forme d'une meringue [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,66 (mt : 1H); 2,82 (d, J = 5 Hz : 3H); 2,95 (mt : 1H); 3,03 (mt : 1H); 3,18 (mt : 2H); 4,24 (mt : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,92 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,36 (d large, J = 7 Hz : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,30 (mt : 8H)].

La préparation du chlorhydrate de l'acide {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-acétique a été décrite dans le brevet « dérivés carbonés », exemple 77.

Exemple 98

La (RS)-1-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-isopropylurée peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 17 µl d'isopropylamine dans 1 cm^3 de toluène anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 3 cm^3, soit 0,1 mM d'une solution de (RS)-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluoro-phényl)-isocyanato-méthyl]-azétidine fraîchement préparée. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide est repris par 1cm^3 de méthanol puis déposé sur une cartouche BOND-ELUT SCX VARIAN 500mg de référence 1210-2040 conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol puis éluée au méthanol amoniacal 2N. Les fractions ammoniacales sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide ainsi obtenu est repris par 1cm^3 de dichlorométhane puis déposé sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-002 remplie de 2 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes) à l'aide d'un système de pompage. Les fractions comprises entre 20 et 38 cm^3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14 mg de (RS)-1-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-isopropylurée sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,14 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,15 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 2,66 (mt : 1H); 2,92 (dd large, J = 8 et 5,5

Hz : 1H); 3,01 (dd large, J = 8 et 5,5 Hz : 1H); 3,16 (t, J = 8 Hz : 1H); 3,20 (t, J = 8 Hz : 1H); 3,85 (mt : 1H); 4,06 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,91 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,17 (d, J = 6,5 Hz : 1H); 6,66 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,78 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

La-(RS)-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluoro-phényl)-isocyanato-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 150 mg du chlorhydrate de l'acide {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-acétique dans 9 cm^3 de toluène anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement : 0,126 cm^3 de triéthylamine et 0,195 cm^3 de diphénylphosphonoazide. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 50°C pendant environ 1 heure. On laisse refroidir et l'on obtient ainsi le (RS)-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluoro-phényl)-isocyanato-méthyl]-azétidine en solution dans le toluène que l'on utilisera ultérieurement sous cette forme.

Exemple 99

La (RS)-1-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-isobutylurée peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 20 µl d'isobutylamine dans 1 cm^3 de toluène anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 3 cm^3, soit 0,1 mM d'une solution de (RS)-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluoro-phényl)-isocyanato-méthyl]-azétidine fraîchement préparée. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide est repris par 1cm^3 de méthanol puis déposé sur une cartouche BOND-ELUT SCX VARIAN 500mg de référence 1210-2040 conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol puis éluée au méthanol amoniacal 2N. Les

fractions ammoniacales sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu ainsi obtenu est repris par 1cm³ de dichlorométhane puis déposé sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-002 remplie de 2 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes) à l'aide d'un système de pompage. Les fractions comprises entre 0 et 15 cm³ sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14 mg de(RS)-1-[(1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl)-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-isobutylurée sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,89 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,90 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,74 (mt : 1H); 2,66 (mt : 1H); de 2,90 à 3,25 (mt : 6H); 4,29 (s et mt : 2H en totalité); 4,90 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,34 (d large, J = 6,5 Hz : 1H); 6,66 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 100

Le N-méthyl-N-phényl-1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 100 mg d'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement : 0,039 cm³ de N-méthylaniline, 87 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,063 cm³ de triéthylamine, puis 4 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazol. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-005 remplie de 5 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un gradient de mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (le pourcentage d'acétate d'éthyl variant de 0 à 5 en volumes) à l'aide d'un système de pompage en recueillant des fractions de

1,5 cm^3. Les fractions 3 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 95 mg de 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-N-méthyl-N-phényl-3-carboxamide sous forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 3,08 (mt : 2H); 3,21 (mt : 3H); 3,27 (s : 3H); 4,35 (s : 1H); 7,06 (d, J = 7,5 Hz : 2H); de 7,15 à 7,45 (mt : 11H)].

Exemple 101

Le 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-N-benzyl-N-méthyl-3-carboxamide peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 150 mg d'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique activé sur résine TFP (165 µM) dans 2 cm^3 de dichlorométhane est ajouté 0,0213 cm^3 de N-benzylméthylamine. La suspension est agitée à une température voisine de 20 °C pendant 22 heures, puis filtrée sur fritté. Le résidu solide est relavé avec 2 fois 1 cm^3 de dichlorométhane. Les filtrats sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 38 mg de 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-N-benzyl-N-méthyl-3-carboxamide sous forme de gomme incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,78 (s : 3H); de 3,25 à 3,55 (mt : 5H); 4,38 (mt : 2H); 4,57 (s : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 13H].

L'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique activé sur résine TFP peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 2,7 g de résine TFP (fonction phénol libre, 1,1 mmole/g, soit 2,975 mM) dans 40 cm^3 de diméthylformamide anhydre sont ajoutés : 2 g d'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique, 73 mg de 4-diméthylaminopyridine, 0,927 cm^3 de 1,3-diisopropylcarbodiimide. Après 19 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, la résine est lavée avec 40 cm^3 de diméthylformamide, 40 cm^3 de tétrahydrofuranne, 40 cm^3 de dichlorométhane, puis séchée sous vide à poids

constant. On obtient ainsi 3,6 g de l'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique activé sur résine TFP.

L'acide 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidine-3-carboxylique peut être préparé d'une manière semblable à celle décrite par ANDERSON A.G. et LOK R. *J.Org.Chem.*, 37, 3953-3955 (1972) à partir du 1-benzhydrylazétidin-3-ol, en utilisant comme matière première le 1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol.

La résine TFP (fonction phénol libre) peut être préparée selon le mode opératoire décrit dans le brevet WO9967228.

Exemple 102

La (RS)-[(1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl)-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-méthylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 108 mg de (1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl)-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone dans 2 cm^3 de dichlo-1,2 éthane anhydre est ajouté, 0,099 cm^3 de méthylamine, puis successivement 84 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, 0,014 cm^3 d'acide acétique. Après 12 heures d'agitation à une température voisine de 20°C sont rajoutés à nouveau successivement 0,992 cm^3 de méthylamine, 85 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, puis 0,143 cm^3 d'acide acétique. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 24 heures puis lavée par 4 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu ainsi obtenu est purifié sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-002 remplie de 2 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un gradient de mélange dichlorométhane-méthanol (le pourcentage de méthanol variant de 0 à 6 en volumes) à l'aide d'un système

de pompage en recueillant des fractions de 1cm^3. Les fractions 8 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 66 mg de [{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-méthylamine sous forme de miel incolore [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,25 (s : 3H); 2,60 (mt : 1H); 2,68 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,94 (t, J = 7 Hz : 1H); 3,02 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,34 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,58 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 103

La (RS)-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-isobutylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 109 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone dans 2 cm^3 de dichlo-1,2 éthane anhydre est ajouté, 0,028 cm^3 d'isobuthylamine, puis successivement : 85 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, 0,015 cm^3 d'acide acétique. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche remplie de 5 g de silice, conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un gradient de mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (le pourcentage d'acétate d'éthyle variant de 0 à 10 en volumes) à l'aide d'un système de pompage. Les fractions contenant le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 8 mg de (RS)-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-isobutylamine [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,85 (d, J = 7 Hz : 3H); 0,87 (d, J = 7 Hz : 3H); 1,63 (mt : 1H); 2,15 (dd, J = 11 et 7,5 Hz : 1H); 2,25 (dd, J = 11 et 7 Hz : 1H); 2,57 (mt : 1H); 2,70 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,92 (t, J = 7 Hz : 1H); 3,01 (t large, J = 7, 5 Hz : 1H); 3,33 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,66 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,66 (tt, J = 9 et 2,5 Hz

: 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 104

La (RS)-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-butylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 108 mg de {1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone dans 2 cm^3 de dichlo-1,2 éthane anhydre est ajouté, 0,0265 cm^3 de n.butylamine, puis successivement 95 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, 0,0143 cm^3 d'acide acétique. Après environ 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C sont rajoutés à nouveau successivement 0,0265 cm^3 de n.butylamine, 85 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, puis 0,143 cm^3 d'acide acétique. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 24 heures puis lavée par 4 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée puis séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu ainsi obtenu est purifié sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL 016-002 remplie de 2 g de silice (0,065-0,090 mm) conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un gradient de mélange dichlorométhane-méthanol (le pourcentage de méthanol variant de 0 à 6 en volumes) à l'aide d'un système de pompage en recueillant des fractions de 1 cm^3. Les fractions 25 à 30 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 50°C. On obtient ainsi 37 mg de RS)-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-butylamine sous forme d'un miel incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,85 (t, J = 7,5 Hz : 3H); de 1,20 à 1,50 (mt : 4H); 2,37 (t large, J = 7 Hz : 2H); 2,56 (mt : 1H); 2,67 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,89 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,99 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,32 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,67 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); 6,65 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H].

Exemple 105

Le (RS)-N-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-méthyl-butyramide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 0,017 cm³ d'acide isovalérique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement : 0,025 cm³ de N,N'-diisopropylcarbodiimide, 10 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, 30 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-C-(3,5-difluoro-phényl)-méthylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche BOND-ELUT SCX VARIAN 500mg de référence 1210-2040 conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol puis éluée au méthanol amoniacal 2N. Les fractions ammoniacales sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 35 mg de (RS)-N-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthyl]-3-méthyl-butyramide sous forme de miel jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 0,98 (d, J = 5 Hz : 6H); de 2,05 à 2,25 (mt : 3H); 2,71 (mt : 1H); 2,90 (mt : 1H); 3,00 (mt : 1H); 3,20 (mt : 2H); 4,30 (s : 1H); 5,14 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 6,48 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,75 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La (RS)-C-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-C-(3,5-difluoro-phényl)-méthylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 216 mg de (RS)-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluoro-phényl)-méthanone dans 10 cm³ de méthanol, puis successivement 385 mg d'acétate d'ammonium et 29 mg de cyanoborohydrure de sodium. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures, puis tiédie à 45°C pendant 6h. A cette solution est rajouté 29 mg de cyanoborohydrure de

sodium. L'agitation est poursuivie à une température voisine de 20°C pendant 72 heures. Le milieu réactionnel est versé dans un mélange de 30 cm^3 d'eau glacée avec 5cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4N, puis extrait par deux fois 30 cm^3 d'acétate d'éthyle, la phase organique est extraite par deux fois 30 cm^3 d'acide chlorhydrique N, la phase aqueuse ainsi obtenue est alcalinisée par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium normale puis extraite par trois fois 20 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 35 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-C-(3,5-difluoro-phényl)-méthylamine sous forme de miel jaune.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un isomère ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops ets élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau,

l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et

spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien, des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, des troubles du transit intestinal, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioides, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I)..... 50 mg
- Cellulose..... 18 mg
- Lactose..... 55 mg
- Silice colloïdale..... 1 mg
- Carboxyméthylamidon sodique..... 10 mg
- Talc..... 10 mg
- Stéarate de magnésium..... 1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I)..... 50 mg
- Lactose..... 104 mg
- Cellulose..... 40 mg
- Polyvidone..... 10 mg
- Carboxyméthylamidon sodique..... 22 mg
- Talc..... 10 mg
- Stéarate de magnésium..... 2 mg
- Silice colloïdale..... 2 mg
- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à 245 mg

EXEMPLE C

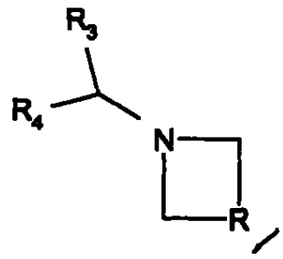
On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

- Composé de formule (I)..... 10 mg

- Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzylique..... 0,06 ml
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- Ethanol à 95 %..... 0,4 ml
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 ml
- Eau.....q.s.p. 4 ml

REVENDICATIONS

1 - Un composé de formule



(I)

dans laquelle

R représente un radical CR_1R_2, $C=C(R_9)SO_2R_8$ ou $C=C(R_7)SO_2alk$,

soit R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_8$, $-CO-R_8$, -CO-cycloalkyle, $-SO-R_8$, $-SO_2-R_8$, $-C(OH)(R_{12})(R_8)$, $-C(OH)(R_8)$(alkyle), $-C(=NOalk)R_8$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_8$, $-CH_2-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalk)R_8$, $-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_8)NHSO_2alk$, $-CH(R_8)NHCONHalk$ ou $-CH(R_8)NHCOalk$,

soit R_1 représente un radical alkyle, $NH-R_{15}$, cyano, $-S-alk-NR_{16}R_{17}$, $-CH_2-NR_{18}R_{19}$, ou $-NR_{20}R_{21}$ et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$,

R_3 et R_4, identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_{24}R_{25}$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle,

benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-$NR_{24}R_{25}$, -$CONR_{22}R_{23}$, -alk-$NR_{24}R_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_6 représente un radical Ar ou Het,

R_7 représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle,

R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_9 représente un radical -CO-$NR_{26}R_{27}$, -COOH, -COOalk, -CH_2OH, -NH-CO-NH-alk, -CH_2-NHR_{28} ou -NHCOOalk,

R_{10} représente un radical Ar ou Het,

R_{11} représente un radical -SO_2-alk, -SO_2-Ar, -SO_2-Het,

R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,

R_{13} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_{14} représente un radical Ar, Het, -alk-Ar ou -alk-Het,

R_{15} représente un radical alkyle, cycloalkyle ou -alk-$NR_{29}R_{30}$,

R_{16} et R_{17}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote

auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{18} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_{19} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, -SO_2alk, -CO-NHalk ou -COOalk,

ou bien R_{18} et R_{19} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

-$NR_{20}R_{21}$ représente un hétérocycle monocyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 8 chaînons et contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, azote et soufre,

R_{22} et R_{23}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{22} et R_{23} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{24} et R_{25}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R_{24} et R_{25} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi

oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH_2,

R_{26} et R_{27}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar, -alk-Het, Het, -alk-$N(alk)_2$, R_{26} et R_{27} peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,

R_{28} représente un radical -CH_2-alk, benzyle, -SO_2alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyle, cycloalkylcarbonyle, -CO-$(CH_2)_n$OH,

n est égal à 1, 2 ou 3,

R_{29} et R_{30}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{29} et R_{30} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{31} et R_{32}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar ou –alk-Ar ou bien R_{31} et R_{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -$CONR_{22}R_{23}$, -CO-NH-$NR_{24}R_{25}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, -alk-$NR_{24}R_{25}$, -$NR_{24}R_{25}$, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF_3, OCF_3, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO_2NH_2,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, -$CONR_{22}R_{23}$, hydroxy, hydroxyalkyle, oxo ou SO_2NH_2,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone, leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

2 - Un composé selon la revendication 1 pour lequel Het est choisi parmi benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, indolinyle, indolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pipéridyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényle.

3 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

4 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{18} et R_{19} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

5 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'hétérocycle formé par $NR_{20}R_{21}$ est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle, pipérazinyle ou imidazolyle.

6 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{22} et R_{23} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

7 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{24} et R_{25} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

8 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{26} et R_{27} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

9 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{29} et R_{30} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons

celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

10 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel

R représente un radical CR_1R_2,

soit R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ou $C(R_9)(R_9)(R_{10})$,

soit R1 représente un radical alkyle et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$

R_3 et R_4, identiques ou différents, représentent soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_{22}R_{23}$, hydroxyalkyle, ou $-alk-NR_{24}R_{25}$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_{22}R_{23}$, $-alk-NR_{24}R_{25}$ ou hydroxyalkyle,

R_8 représente un atome d'hydrogène,

R_9 représente un radical $-CO-NR_{26}R_{27}$, -COOalk, $-CH_2OH$, -NH-CO-NH-alk, $-CH_2-NHR_{28}$ ou -NHCOOalk,

R_{10} représente un radical Ar ou Het,

R_{11} représente un radical $-SO_2$-alk, $-SO_2$-Ar, $-SO_2$-Het,

R_{12} représente représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,

R_{22} et R_{23}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{22} et R_{23} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à

10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{24} et R_{25}, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, hydroxyalkyle ou bien R_{24} et R_{25} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, $-CO-NH_2$,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOalk, $-CONR_{22}R_{23}$, alkylsulfonyle, hydroxyalkyle, $-alk-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}R_{25}$, hydroxy, CF_3, OCF_3, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO_2NH_2,

Het représente un cycle benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, furyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle ou thiényle

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

11 - Un composé choisi parmi les composés suivants :

(RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl] -azétidine,

(R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl) méthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl)]-3-[(pyrid-3-yl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

(R)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

(S)-1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl}azétidine,

1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(R)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl}azétidine,

1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(S)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl}azétidine,

(RS)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,

(R)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,

(S)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,

(RS)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

(R)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

(S)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl) méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,

(R)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthyl-sulfonyl-méthyl]azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl) méthylsulfonyl-méthyl]azétidine

1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide,

(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide,

(RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine,

(RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(R)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(S)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(SR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(RR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(SS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

(SS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

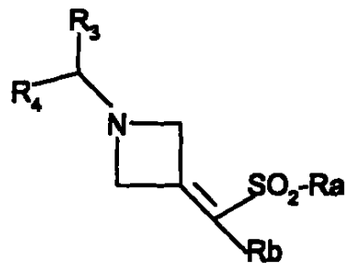
(RR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

(SR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

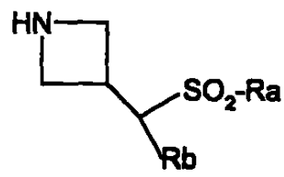
leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide minéral ou organique.

12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_9)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_9 représente un atome d'hydrogène, R_{11} représente un radical $-SO_2$-Ar, $-SO_2$-Het ou $-SO_2$alk et R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de formule :



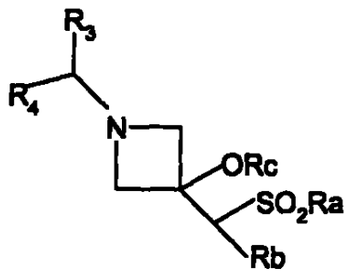
dans laquelle Ra représente un radical alkyle, Het ou Ar et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, alkyle, Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_{11} représente un radical $-SO_2$-Ar, $-SO_2$-Het ou $-SO_2$alk et R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé $R_3CH(Br)R_4$ avec un dérivé de formule :



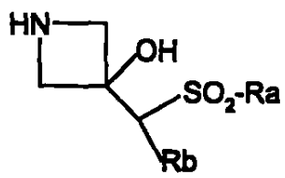
dans laquelle Ra représente un radical alkyle, Het ou Ar et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, alkyle, Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2$alk caractérisé en ce que l'on déshydrate un dérivé de formule :



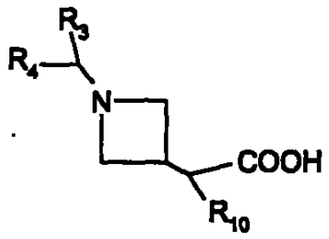
dans laquelle soit Ra représente un radical Ar ou Het et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R_3, R_4, Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

15 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2alk$ caractérisé en ce que l'on fait réagir $R_3CH(Br)R_4$ avec un dérivé de formule :



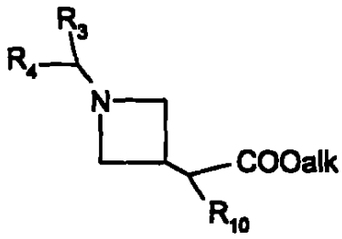
dans laquelle soit Ra représente un radical Ar ou Het et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R_3, R_4, Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

16 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical $-CO-NR_{26}R_{27}$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine $HNR_{26}R_{27}$ dans laquelle R_{26} et R_{27} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un acide de formule :



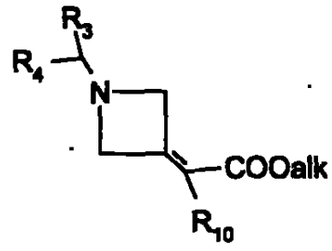
dans laquelle R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

17 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical -COOH et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on hydrolyse l'ester correspondant de formule :



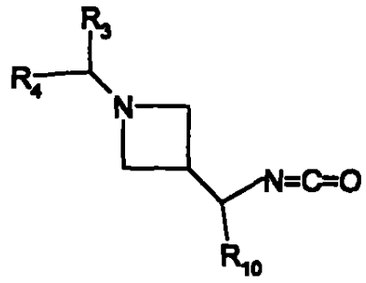
dans laquell R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

18 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical -COOalk ou $-CH_2OH$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule :



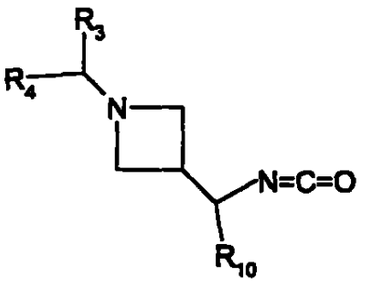
dans laquelle R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

19 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical -NHCOOalk et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcool alkOH pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) sur un dérivé de formule :



dans laquelle R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

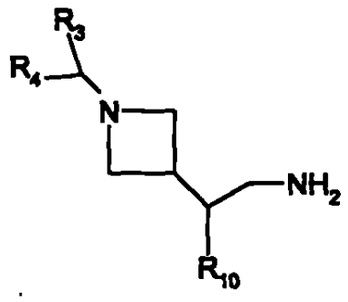
20 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical -NH-CO-NH-alk et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine $alkNH_2$ pour laquelle alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) avec un dérivé de formule :



dans laquelle R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

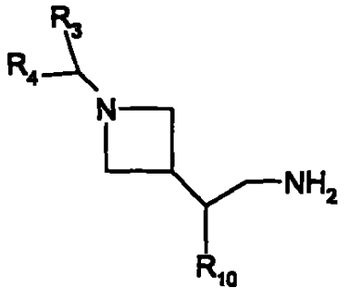
21 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1

est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} représente un radical $-CH_2$-alk ou benzyle et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



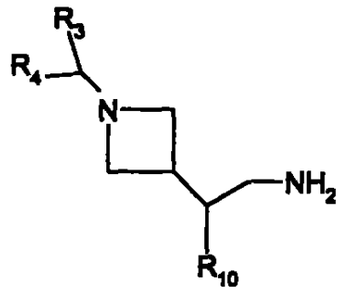
dans laquelle R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, avec un aldéhyde RdCHO pour lequel Rd représente un radical $-CH_2$-alk ou benzyle et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

22 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} représente un radical $-SO_2$alk et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule :



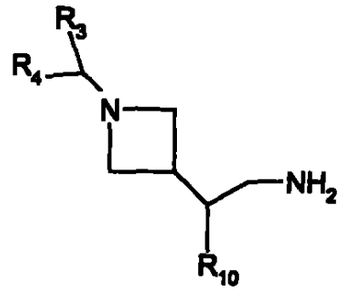
dans laquelle R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $ClSO_2Re$ pour lequel Re représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

23 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} représente un radical –CO-NHalk et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



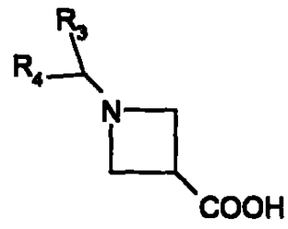
dans laquelle R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé RfNCO pour lequel Rf représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

24 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} représente un radical -COalk, cycloalkylalkylcarbonyle, cycloalkylcarbonyle, $-CO-(CH_2)_nOH$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3, R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un acide HOOCRg pour lequel Rg représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), cycloalkyl(3-10C)alkyle(1-6C en chaîne droite ou ramifiée), cycloalkyle(3-10C), $-(CH_2)_nOH$ et n est égal à 1, 2, 3, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

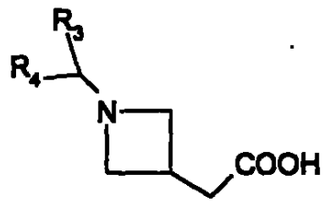
25 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 est un radical $-CONR_{13}R_{14}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine $HNR_{13}R_{14}$ dans laquelle R_{13} et R_{14} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule :



dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

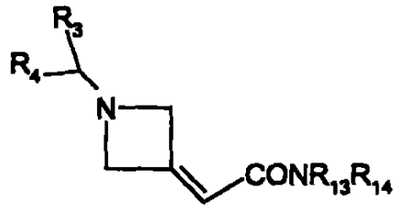
26 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1

est un atome d'hydrogène et R_2 est un radical $-CH_2-CONR_{13}R_{14}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine $HNR_{13}R_{14}$ dans laquelle R_{13} et R_{14} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule :



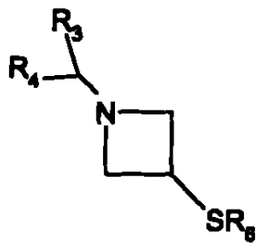
dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

27 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 est un radical $-CH_2-CONR_{13}R_{14}$ caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de formule :



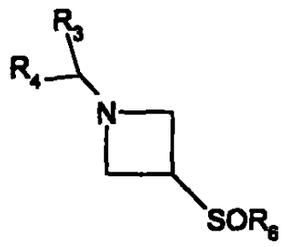
dans laquelle R_3, R_4, R_{13} et R_{14} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

28 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-SOR_6$ caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



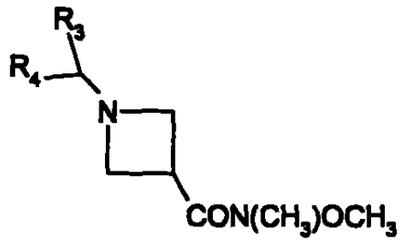
dans laquelle R_3, R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

29 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-SO_2R_6$ caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



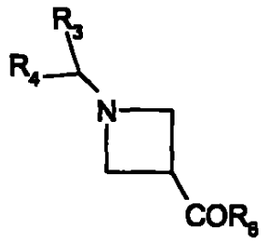
dans laquelle R_3, R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

30 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-COR_6$ ou -CO-cycloalkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3, R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé RhMgBr pour lequel Rh a les mêmes significations que R_6 dans la revendication 1 ou bien représente un radical cycloalkyle(3-10C), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

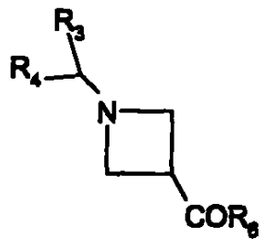
31 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(OH)(R_6)(R_{12})$ ou $-C(OH)(R_6)$(alkyle) caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3, R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé RiMgBr pour lequel Ri a les mêmes significations que R_{12} dans la revendication 1 ou bien représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

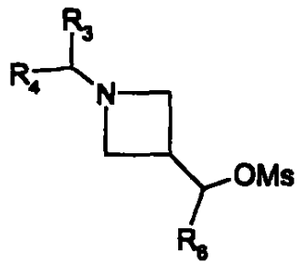
32 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(=NOalk)R_6$ ou

$-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3, R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $RjONH_2$ pour lequel Rj représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) ou $-CH_2-CH=CH_2$, , isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

33 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} représentent des atomes d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir de l'ammoniaque sur un dérivé de formule :



dans laquelle R_3, R_4, R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

34 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1

est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure $HalR_{31}$ sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

35 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des radicaux alkyle, Ar ou -alk-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure $HalR_{32}$ sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

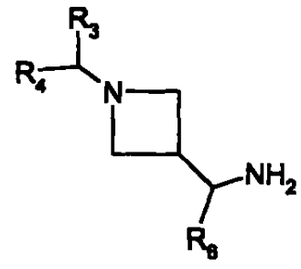
36 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un aldéhyde RaCHO pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

37 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1

est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_a)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar et R_{32} est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un aldéhyde RaCHO pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_a)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

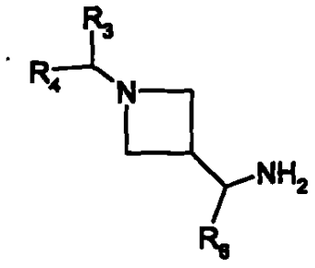
38 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_a)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dihalogénure Hal-alk(2-5C)-Hal sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_a)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

39 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_a)NHSO_2alk$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



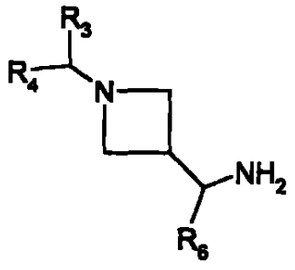
dans laquelle R_3, R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $ClSO_2alk$ pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

40 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NHCONHalk$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



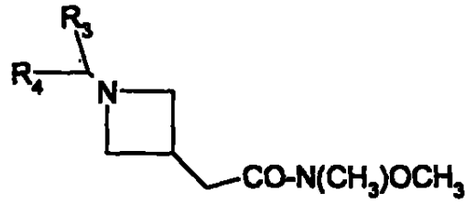
dans laquelle R_3, R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé alkNCO pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

41 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical ou $-CH(R_6)NHCOR_{31}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



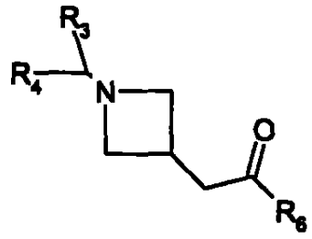
dans laquelle R_3, R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $R_{31}COOH$ pour lequel R_{31} a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

42 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH_2-COR_6$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



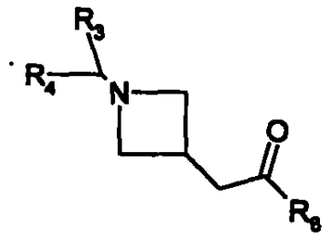
dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule R_6MgBr pour lequel R_6 a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

43 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH_2-CH(R_6)-NR_{31}R_{32}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir une dérivé de formule :



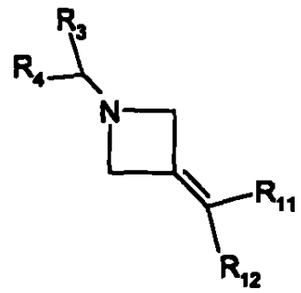
dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule $HNR_{31}R_{32}$ pour lequel R_{31} et R_{32} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

44 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH_2-C(=NOalk)R_8$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



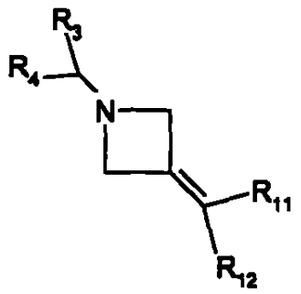
dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule $alkONH_2$ pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

45 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical cyano et R_2 représente un radical $-C(R_9)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_9 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



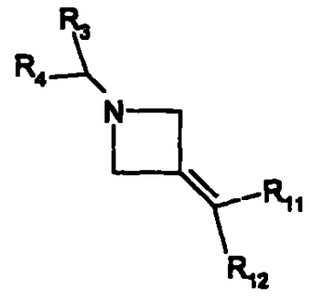
dans laquelle R_3, R_4, R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec du cyanure de sodium, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

46 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -S-alk-$NR_{16}R_{17}$ et R_2 représente un radical -$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



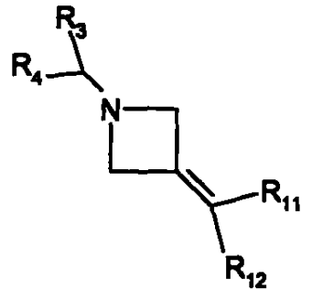
dans laquelle R_3, R_4, R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé HS-alk-$NR_{16}R_{17}$ pour lequel alk représente un radical alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) et R_{16} et R_{17} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

47 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-NHR_{15}$ et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



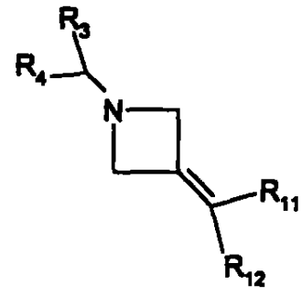
dans laquelle R_3, R_4, R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé H_2NR_{15} pour lequel R_{15} a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

48 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical alkyle et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3, R_4, R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé alkMHal pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) et M représente un métal, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

49 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-NR_{20}R_{21}$ et R_2 représente un radical $-C(R_9)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_9 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3, R_4, R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $HNR_{20}R_{21}$ pour lequel $NR_{20}R_{21}$ les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

50 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-alk-NR_{18}R_{19}$, R_{18} et R_{19} représentent des atomes d'hydrogène caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical cyano, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

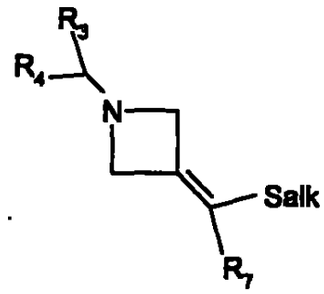
51 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} représente un atome d'hydrogène et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, -SO_2alk, -CO-NHalk ou -COOalk caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure $HalR_{19}$, Hal représente un halogène avec un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} et R_{19} représentent un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

52 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} représente un radical alkyle et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, -SO_2alk, -CO-NHalk ou -COOalk caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure d'alkyle avec un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} représente un atome d'hydrogène et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, -SO_2alk, -CO-NHalk ou -COOalk, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

53 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel soit R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical -$C(R_8)(R_9)(R_{10})$ ou -$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, soit R_1 représente un radical alkyle, NH-R_{15}, cyano, -S-alk-$NR_{16}R_{17}$, -alk-$NR_{18}R_{19}$, ou -$NR_{20}R_{21}$ et R_2 représente un radical -$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ et R_8 représente un radical alkyle caractérisé en ce que l'on alkyle un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_8 est

un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

54 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $C=C(R_7)SO_2alk$ caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



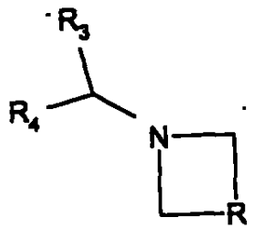
dans laquelle R_3, R_4 et R_7 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

55 – Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CO-R_6$ avec une amine $HNR_{31}R_{32}$ pour laquelle R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

56 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 11.

DERIVADOS DE AZETIDINA, SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

La presente invención se relaciona con derivados de fórmula



(I)

sus sales, su preparación y los medicamentos que los contienen.

La fórmula I,

R representa un radical CR_1R_2, $C=C(R_5)SO_2R_6$ o $C=C(R_7)SO_2$ alk,

en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_9)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_6$, $-CO-R_6$, -CO-ciclo alquilo, $SO-R_6$, $-SO_2-R_6$, $-C(OH)(R_{12})(R_8)$, $-C(OH)(R_8)$(alquilo), $-C(=NOalk)R_6$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$, $CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalk)R_6$, $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_6)NHSO_2$alk, $-CH(R_6)NHCONH$alk o $-CH(R_6)NHCO$alk,

o R_1 representa un radical alquilo, NH-R_{15}, ciano, -S-alk-$NR_{16}R_{17}$, $-CH_2-NR_{18}R_{19}$, o $-NR_{20}R_{21}$ y R_2 representa un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$,

R_3 y R_4, idénticos o diferentes, representan un radical alquilo o cicloalquilo, un radical aromático escogido entre fenilo, naftilo o indenilo, dichos aromáticos estando no sustituidos o sustituidos por uno o más halógenos, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CO-alk, ciano, -COOH, -COOalk, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquilo o -alk-$NR_{24}R_{25}$; o es un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidro benzofurilo, 2,3-

dihidrobenzotienilo, furilo, imidazolilo, isocromanilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo, tienilo, dichos heteroaromáticos pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-$NR_{24}R_{25}$, -$CONR_{22}R_{23}$, -alk-$NR_{24}R_{25}$, alquil sulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfiniloalquilo, alquilsulfonilalquilo o hidroxialquilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_6 representa un radical Ar o Het,

R_7 representa un radical cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterociclinilo eventualmente sustituidos por un radical –CSO-fenilo,

R_8 representa un átomo de hidrogeno o un radical alquilo,

R_9 representa un radical –CO-$NR_{26}R_{27}$, -COOH, -COOalk, -CH_2OH, -NH-CO-NH-alk, -CH_2-NHR_{28} o –NHCOOalk,

R_{10} representa un radical Ar o Het,

R_{11} representa un radical –SO_2-alk, -SO_2-Ar, -SO_2-Het,

R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het,

R_{13} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_{14} representa un radical Ar, Het, -alk-Ar o –alk-Het,

R_{15} representa un radical alquilo, cicloalquilo o –alk-$NR_{29}R_{30}$,

R_{16} y R_{17}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{16} y R_{17} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R_{18} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_{19} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, -SO_2-alk, -CO-NHalk o –COOalk,

o bien R_{18} y R_{19} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos cogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y eventualmente sustituido por un o varios radicales alquilo,

-$NR_{20}R_{21}$, representa un heterociclo monociclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 miembros y que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

R_{22} y R_{23}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{22} y R_{23} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros,

que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R_{24} y R_{25}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalk, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, -alk-O-alk, hidroxialquilo o bien R_{24} y R_{25} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk, $-CO-NH_2$,

R_{26} y R_{27}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -alk-COOalk, -alk-Ar, -alk-Het, -alk-$N(alk)_2$, R_{26} y R_{27} pueden igualmente formar junto con el átomo de nitrógeno el cual están unidos heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos diferentes escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y eventualmente sustituido por un o varios radicales alquilo, alcoxi, halógeno.

R_{28} representa un radical $-CH_2$-alk, benzilo, $-SO_2$alk, -CONHalk, -COalk, cicloalquilalquilocarbonilo, cicloalquilcarbonilo, $-CO-(CH_2)_nOH$,

n es 1, 2, o 3,

R_{29} y R_{30}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{29} y R_{30} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

260

R_{31} y R_{32}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, Ar o –alk-Ar o bien R_{31} y R_{32} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo escogido entre aciridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

alk representa un radical alquilo o alquileno,

Ar representa un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes escogidos entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CO-alk, ciano, -COOH, -COOalk, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxi alquilo, $-alk-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}R_{25}$, alquiltioalquilo, formilo, hidroxi, CF_3, OCF_3, Het, -O-alk-NH-cicloalquilo o SO_2NH_2.

Het representa un heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, $-CONR_{22}R_{23}$, hidroxi, hidroxialquilo, oxo o SO_2NH_2.

En las definiciones precedentes y aquellas que sigue, salvo que se mencione lo contrario, los radicales y porciones alquilo y alquileno y los radicales y porciones alcoxi son de cadena recta o ramificada y contienen de 1 a 6 átomos de carbono, los radicales cicloalquilo contienen de 3 a 10 átomos de carbono y los radicales heterocicloalquilo y heterociclinilo contienen de 3 a 10 átomos de carbono.

Entre los radicales alquilo se pueden citar los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo. Entre los

261

radicales alcoxi se pueden citar los radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentiloxi.

Entre los radicales cicloalquilo, se pueden citar los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

Los radicales heterocicloalquilo son radicales cicloalquilo en los cuales al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo escogido entre nitrógeno, azufre, y oxígeno. Entre aquellos se pueden citar los ciclos pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo.

Los radicales heterociclonilos son radicales cicloalquilo donde al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que contienen al menos un enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Entre los radicales heterociclonilos se pueden citar los ciclos 1,2,3,4-tetrahidrohidropiridinilo, 3,6-dihidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidro piridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano, dihidrofuranilo, y fluorodihidrofuranilo. Los preferidos son los ciclos 3,6-dihidropiridilo.

El término halógeno comprende cloro, flúor, bromo y yodo.

Entre los heterociclos que representan Het, se pueden citar los heterociclos siguientes: benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoquinolilo, piperidilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroiso quinililo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tiazolilo, tienilo.

262

Aunque R_3 y/o R_4 representan independientemente un fenilo sustituido el que es de preferencia es el mono, di o trisustituido.

Aunque R_{16} y R_{17} forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico, saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros aquel que es de preferencia es el ciclo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

Aunque R_{18} y R_{19} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico, saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros aquel que es de preferencia es un ciclo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

El heterociclo formado por $NR_{20}R_{21}$ es preferiblemente acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, piperazinilo o imidazolilo.

Aunque R_{22} y R_{23} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico, saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros aquel de preferencia es un ciclo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

Aunque R_{24} y R_{25} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico, saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros aquel que es de preferencia es un ciclo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

Aunque R_{26} y R_{27} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico, saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros

aquel que es de preferencia es un ciclo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

Aunque R_{29} y R_{30} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico, saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros aquel que es de preferencia es un ciclo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

Aunque R_{31} y R_{32} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico, saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros aquel que es de preferencia es un ciclo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

De forma preferencial,

R representa un radical CR_1R_2,

donde o R_1 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 representa un radical –$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ o $C(R_8)(R_9)(R_{10})$,
o en donde R_1 representa un radical alquilo y R_2 representa un radical –$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$,

R_3 y R_4, idénticos o diferentes, representan un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -$CONR_{22}R_{23}$, hidroxialquilo, o –alk-$NR_{24}R_{25}$; o un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo, tienilo, dichos heteroaromáticos pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -$CONR_{22}R_{23}$, -alk-$NR_{24}R_{25}$ o hidroxialquilo,

R_8 representa un átomo de hidrógeno,

R_9 representa un radical –CO-$NR_{26}R_{27}$, -COOalk, -CH_2OH, -NH-CO-NH-alk, CH_2-NHR_{28} o –NHCOOalk,

R_{10} representa un radical Ar o Het.

R_{11} representa un radical –SO_2-alk, -SO_2-Ar, -SO_2-Het,

R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het,

R_{22} y R_{23}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{22} y R_{23} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R_{24} y R_{25}, idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo o bien R_{24} y R_{25} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, -CO-NH_2.

Ar representa un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes escogidos entre halógeno, alquilo, -CO-alk, ciano, -COOalk, -

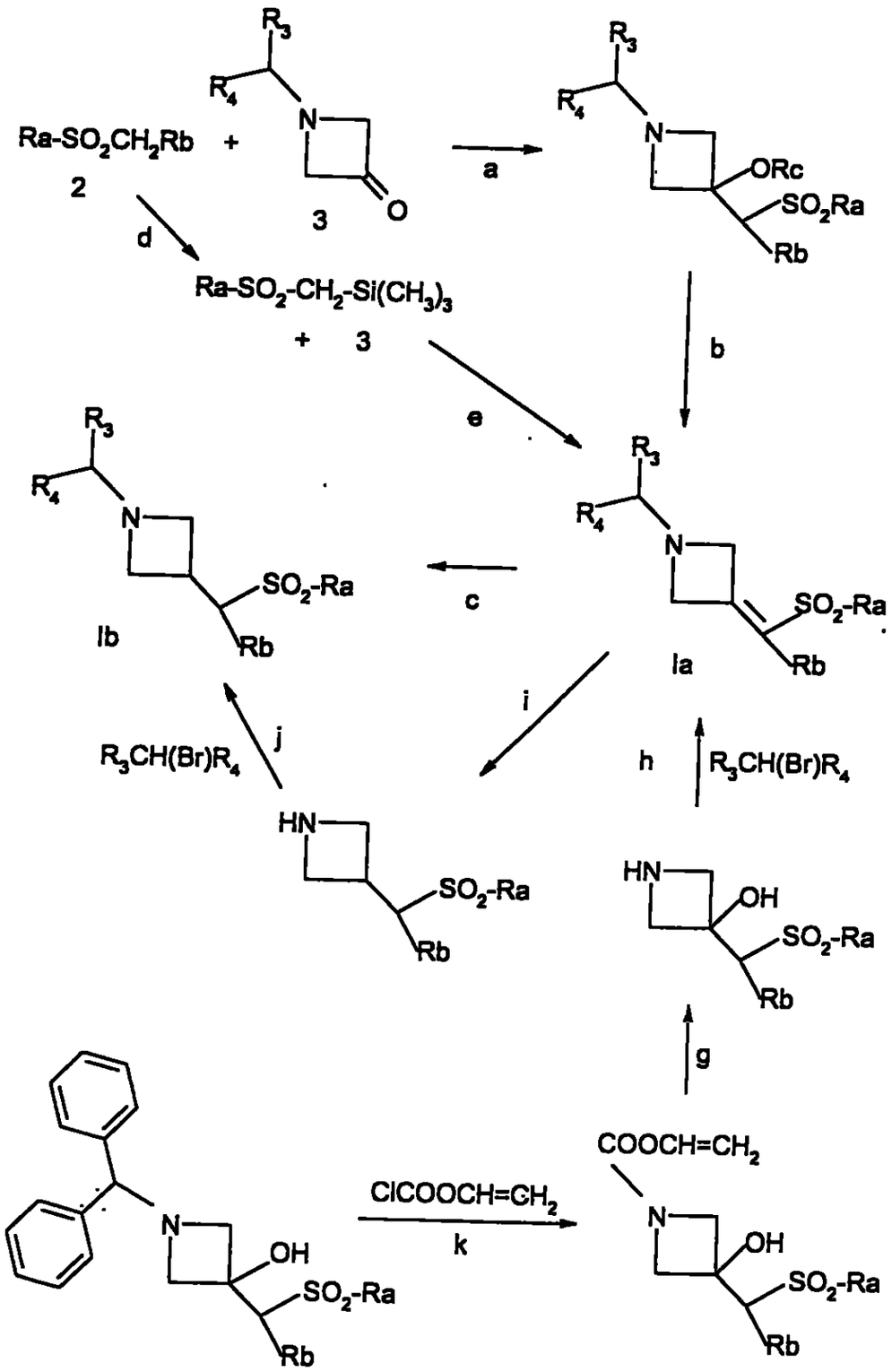
$CONR_{22}R_{23}$, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, -alk-$NR_{24}R_{25}$, -$NR_{24}R_{25}$, hidroxi, CF_3, OCF_3, -O-alk-NH-cicloalquilo o SO_2H_2,

Het representa un ciclo benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tiazolilo o tienilo.

Los compuestos de fórmula (1) pueden presentarse bajo forma de enatiómeros y de diastereoisómeros. Dichos isómeros ópticos y sus mezclas hacen parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (1) para lo cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_{11} representa un radical $-SO_2$-Ar, -SO_2-Het o $-SO_2$alk y R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het y los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical $C=C(R_5)SO_2R_8$ o $C=C(R_7)SO_2$alk pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:

266


Ra-SO2CH2Rb
2
+
3
O
a
ORc
SO2Ra
Rb
d
Ra-SO2-CH2-Si(CH3)3
+ 3
b
e
c
SO2-Ra
Rb
Ib
Ia
i
j
R3CH(Br)R4
h
R3CH(Br)R4
HN
SO2-Ra
Rb
OH
g
COOCH=CH2
ClCOOCH=CH2
k

en dichas fórmulas Ra representa un radical alquilo, Het o Ar y Rb representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het, o Ra representa un radical Ar o Het y Rb representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o Ra representa un radical alquilo y Rb representa un radical cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterociclonilo eventualmente sustituido por un radical –CSO-fenilo, Rc representa un átomo de hidrógeno o un radical acetilo, R_3, R_4, Ar y Het tienen los mismos significados que en la fórmula (1).

Las reacciones d y e no pueden ser utilizadas sino cuando Rb es un átomo de hidrógeno.

La reacción a se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano), en presencia de una base fuerte tal como el tert-butil litio, el n-butillitio, el diisopropilamiduro de litio, el tert-butilato de potasio, a una temperatura comprendida entre –70°C y –15°C.

La reacción de deshidratación b se efectúa generalmente por cualquier método de deshidratación conocido por el experto en la técnica que permita deshidratar un alcohol para obtener el correspondiente alqueno. De preferencia, se prepara el derivado acetiloxi por acción de cloruro de acetilo, en un solvente inerte tal como la piridina, el tetrahidrofurano, el dioxano, un solvente clorado (por ejemplo diclorometano, cloroformo), a una temperatura comprendida entre 5°C y 20°C luego se trata con una base tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo soda), un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio o de potasio), una amina tal como una trialquilamina (por ejemplo trietilamina), o 4-dimetilaminopiridina, el diaza-1,8-biciclo[5.4.0]undecen-7, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición de medio de reacción. El

acetiloxi intermedio puede ser aislado o no. El acetiloxi puede ser también preparado directamente en el medio de reacción de la reacción a.

La reducción c se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un alcohol alifático (C1-4) (por ejemplo metanol), un solvente clorado (por ejemplo cloroformo, diclorometano) o una mezcla de dichos solventes, en presencia de $NaBH_4$, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción d se efectúa por acción de cloruro de trimetilsililo, en un solvente inerte tal como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano) en presencia de n-butillitio, a una temperatura de –70°C.

La reacción e se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como éter (por ejemplo tetrahidrofurano), en presencia de una base fuerte tal como el tert-butillitio, el n-butillitio, el diisopropilamino de litio, el tert-butilato de potasio, a una temperatura comprendida entre –70°C y –15°C.

La reacción f se efectúa generalmente en un solvente clorado (por ejemplo diclorometano, cloroformo), a una temperatura de 0°C a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La hidrólisis g se efectúa en un solvente inerte tal como un éter (por ejemplo dioxano), en un medio de ácido clorhídrico, a una temperatura cercana a los 20°C.

Las reacciones h y j se efectúan preferiblemente en un solvente inerte tal como e acetonitrilo, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino

269

(por ejemplo carbonato de potasio), a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

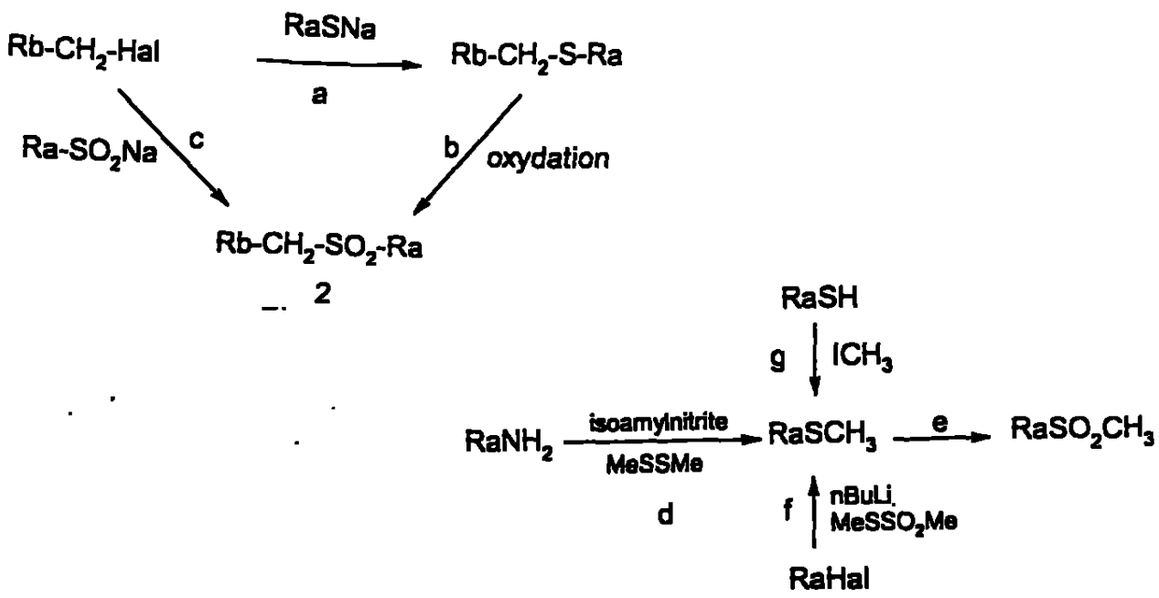
La reacción I se efectúa bajo atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador tal como el paladio o uno de sus derivados, en un solvente inerte como el metanol o el etanol, a una temperatura comprendida entre 15°C y 60°C.

La reacción k se efectúa en un solvente inerte tal como un solvente clorado (por ejemplo diclorometano, cloroformo), a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de ebullición.

Los derivados $R_3CH(Br)R_4$ son comercializados o pueden ser obtenidos para aplicación o adaptación del método descrito por BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933). Generalmente, se bromura el alcohol correspondiente R_3CHOHR_4 en un medio de ácido brohidrico, en el seno de ácido acético, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los alcoholes correspondientes R_3CHOHR_4 son comercializados o puede ser obtenidos por aplicación o adaptación de métodos descritos por PLASZ A.C. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 527 (1972).

Los intermediarios de fórmula 2 pueden ser obtenidos por aplicación o adaptación de métodos descritos en los ejemplos. En particular, se opera según los esquemas de reacción siguientes:



en dichas fórmulas Hal representa un átomo de halógeno y, preferiblemente, cloro, bromo o yodo, Ra y Rb tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados para el derivado 2.

La reacción a se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como la dimetilformamida o un alcohol alifático C1-4, a una temperatura comprendida entre 20°C y 30°C.

Las reacciones b y e se efectúan por cualquier método conocido que permita oxidar un derivado azufrado sin tocar el resto de la molécula como aquellos descritos por M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Por ejemplo, se opera por acción de un peroxiácido orgánico o una sal de dicho peroxiácido (ácidos peroxicarboxílicos o peroxisulfónicos, en particular en ácido peroxibenzóico, el ácido 3-choroperoxi benzóico, el ácido 4-nitroperoxibenzóico, el ácido peroxiacético, el ácido trifluoroperoxiacético, el ácido peroxifórmico, el ácido monoperoxiftálico) o los perácidos minerales o una sal de dicho ácido (por ejemplo el ácido periódico o persulfúrico), en un solvente inerte tal como un solvente clorado (por ejemplo cloroformo, diclorometano), a una temperatura comprendida entre 0 y 25°C. Se pueden utilizar igualmente el peróxido de hidrógeno, eventualmente en presencia

de un óxido metálico (tungstato de sodio) o un periodato (por ejemplo periodato de sodio), en un solvente inerte tal como un alcohol alifático C1-4 (por ejemplo metanol, etanol), ácido acético, agua o una mezcla de dichos solventes, a una temperatura comprendida entre 0 y 60°C. Es igualmente posible operar en un medio de tertiobutilhidroperóxido en presencia de tetraisopropilato de titanio en un alcohol alifático C1-4 (por ejemplo metano, etanol) o una mezcla agua-alcohol, a una temperatura cercana de 25°C o en un medio de oxona^{R} (peroximonosulfato de potasio), en un alcohol alifático C1-4 (por ejemplo metanol, etanol), en presencia de agua, ácido acético o ácido sulfúrico, a una temperatura cercana a los 20°C.

La reacción c se efectúa preferiblemente en un solvente inerte tal como un alcohol alifático C1-4 (por ejemplo metano, etanol), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción d se efectúa bajo atmósfera inerte (argon), a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

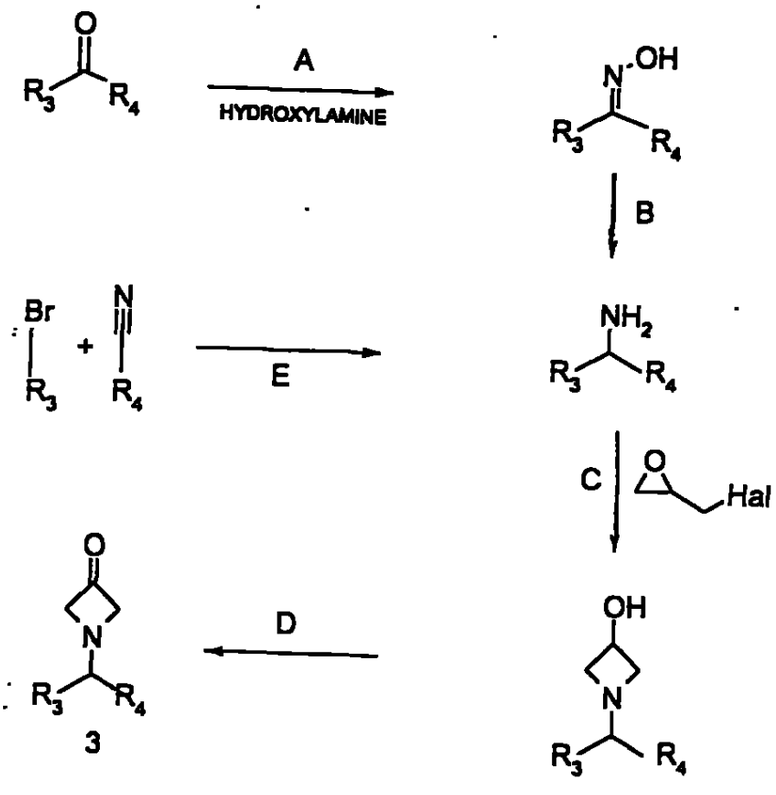
La reacción f se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como el tetrahidrofurano o un éter alifático (por ejemplo éter etílico), a una temperatura cercana a los –70°C.

La reacción g se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como la dimetil formamida, un éter alifático (por ejemplo éter etílico) o un alcohol alifático C1-4, en presencia de una base (por ejemplo hidruro de sodio), a una temperatura comprendida entre 0°C y 60°.

272

Los derivados de fórmula Rb-CH_2-Hal son comercializados o pueden ser obtenidos por aplicación o adaptación de métodos descritos en los ejemplos. En particular, se halogena el derivado metilo o el alcohol correspondiente, en medio de un agente de halogenación tal como el ácido bromhídrico, en ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C o el N-bromo o N-clorosuccimida en presencia de peróxido de benzoilo, en un solvente inerte tal como tetraclorometano, a la temperatura de ebullición del medio de reacción. Los derivados metilados o los alcoholes correspondientes son comercializados o pueden ser obtenidos según los métodos descritos por BRINE G. A. et coll., J. Heterocyl. Chem, 26, 677 (1989) y NAGARATHNAM D., Synthesis, 8, 743 (1992) y en los ejemplos.

Las acetidinonas de fórmula 3 pueden ser obtenidas por aplicación o adaptación de métodos descritos por KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Che. 271 (1994), o DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) y en los ejemplos. Se opera generalmente según el esquema de reacción siguiente:



en estas fórmulas R_3 y R_4 tienen los mismos significados que en la fórmula (1) y Hal representa un átomo de cloro o de bromo.

En la etapa A, se opera preferiblemente en un solvente inerte tal como un alcohol alifático C1-4 (por ejemplo etanol, metanol), eventualmente en presencia de un hidróxido de metal alcalino, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

En la etapa B, la reducción se efectúa generalmente, por medio de un hidruro de litio y de aluminio, en tetrahidrofurano a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

En la etapa C, se opera preferiblemente en un solvente inerte tal como un alcohol alifático C1-4 (por ejemplo etano, metanol), en presencia de hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura que comprende entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

En la etapa D se oxida preferiblemente en DMSO, por medio de un complejo de trióxido de azufre-piridina, a una temperatura cercana a 20°C o por medio de dimetilsulfóxido, en presencia de cloruro de oxalilo y de trietilamina, a una temperatura comprendida entre –70 y .50°C.

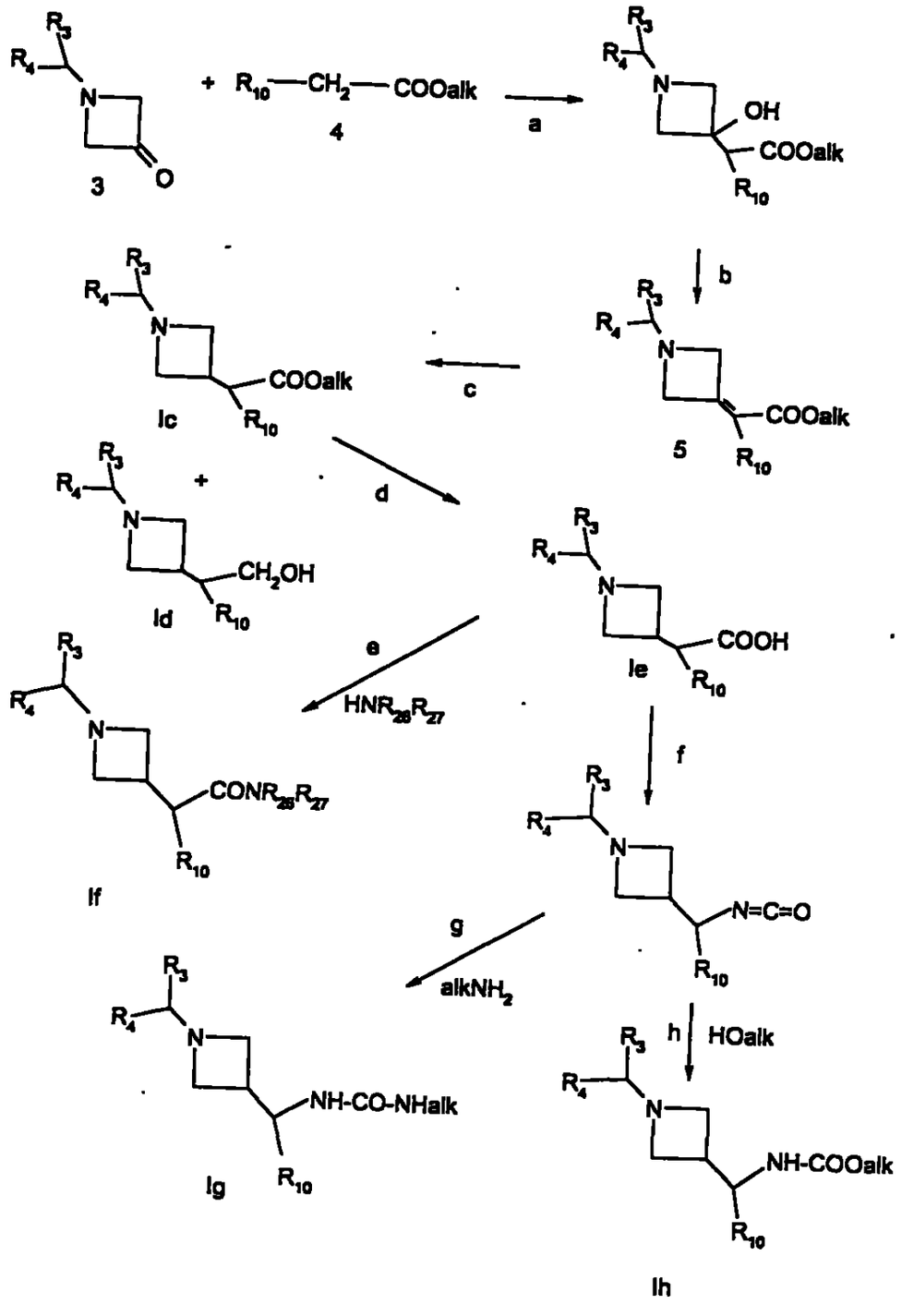
En la etapa E, se opera según el método descrito por GRISAR M. et coll. en J. Med. Chem., 885 (1973). Se forma el magnesio del derivado bromado después se hace reaccionar el nitrilo, en un éter tal como el éter etílico, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. Después se hidroliza con un alcohol, la imina intermediaria es reducida *in situ* por borohidruro de sodio a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los derivados R3-CO-R4 se comercializan o pueden ser obtenidos por aplicación o adaptación de los métodos descritos por JUNDER N.G. et col. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23(5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14(6)546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36(52)9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24(28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62(20)6921(1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306(9)648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

Los derivados R_3Br son comercializados o pueden ser obtenidos por aplicación o adaptación de métodos descritos por BRANDSMA L. et coll., Synth. Comm., 20(11) 1687 et 3153 (1990); LEMAIRE M. et coll., Synth. Comm., 24(1) 95 (1994); GODA H. et coll., Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2,489 (1993).

Los derivados R_4CN se comercializan o pueden ser obtenidos por aplicación o adaptación de los métodos descritos por BOUYSSOU P. et coll., J. Het. Chem., 29(4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. ET COLL., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60(21) 6895(1995).

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical $-CO-NR_{26}R_{27}$, COOH, -COOalk, $-CH_2OH$, -NHCOOalk o –NH-CO-NH-alk y R_{10} representa un radical Ar o Het pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



estas fórmulas R_3, R_4, R_{10}, R_{26} y R_{27} tienen los mismos significados que en la fórmula (1) y alk representa un radical alquilo.

Los derivados de fórmula 4 se comercializan o pueden ser obtenidos por esterificación de los ácidos correspondientes eventualmente bajo una forma activa tal que como el cloruro de ácido. Los ácidos se comercializan o pueden ser obtenidos a partir de derivados metilados correspondientes según el método descrito por JP. HANSEN et coll., J. Heteocycl., 10, 711 (1973).

La reacción **a** se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano), en presencia de una base fuerte tal como el tert-butil litio, el n-butillitio, la diisopropilamiduro de litio, el tert-butilato de potasio, a una temperatura comprendida entre –70°C y –15°C.

La reacción **b** se efectúa generalmente por cualquier método de deshidratación conocido por el experto en la técnica que permita deshidratar un alcohol para obtener el alqueno correspondiente y en particular los métodos descritos anteriormente

La reducción **c** se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un alcohol alifático (C1-4) tal como el metanol, un solvente clorado tal como el cloroformo, el diclorometano o una mezcla de dichos solventes, en presencia de $NaBH_4$, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

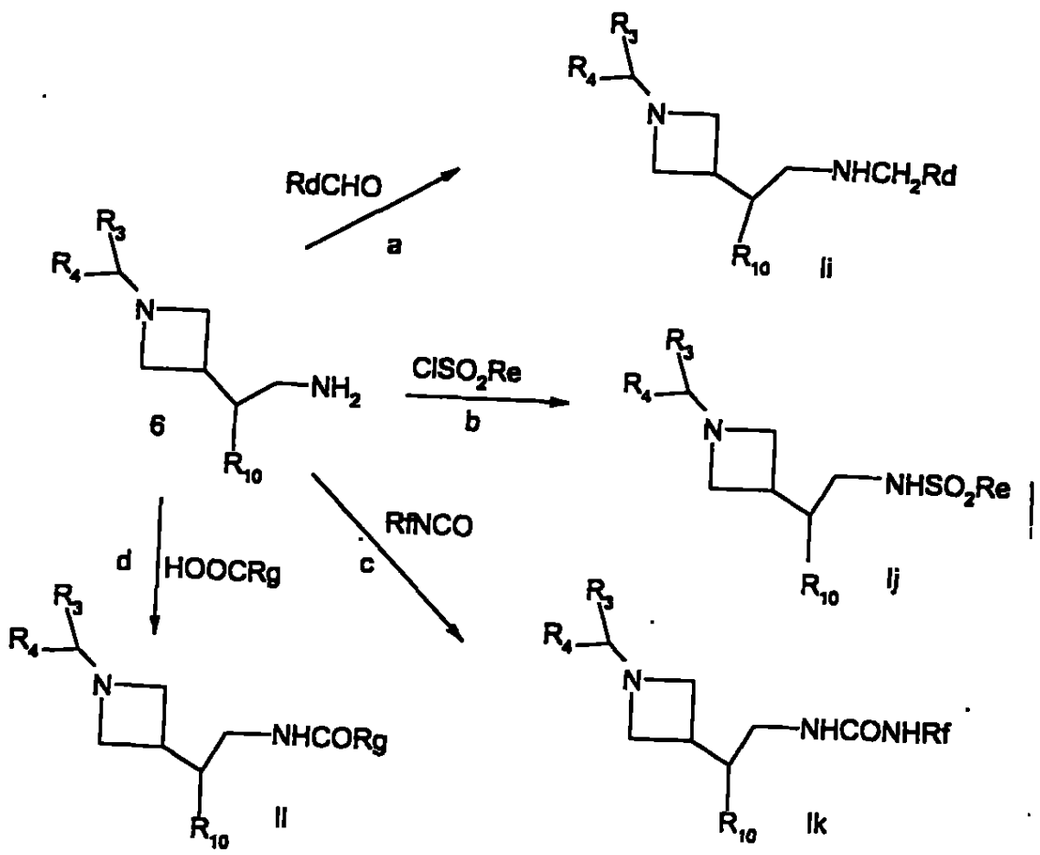
La reacción **d** se efectúa por cualquier método conocido por expertos en la técnica que permita pasar de un éster al ácido correspondiente sin tocar el resto de la molécula. Se opera preferiblemente, en un solvente inerte tal como el dioxano, en presencia de ácido clorhídrico, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción e por cualquier método conocido por el hombre por el técnico en el arte que permita pasar de un ácido o de un derivado reactivo de dicho ácido a una carboxamida sin tocar el resto de la molécula. Preferiblemente, si se utiliza el ácido, se opera en presencia de un agente de condensación utilizado en química peptídica tal como una carbodiimida (por ejemplo la N,N'-diciclohexilcarbodiimida) o el N,N'-diimidazole carbonilo, en un solvente inerte tal como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano), una amida (dimetilformamida) o un solvente clorado (por ejemplo cloruro de metileno, dicloro-1,2 etano, cloroformo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Si se utiliza un derivado reactivo del ácido, es posible hacer reaccionar en anhídrido, un anhídrido mixto o un éster (que puede ser escogido entre los ésteres activos o no del ácido); se opera entonces o en un medio orgánico, eventualmente en presencia de un aceptador de ácido tal como una base orgánica nitrogenada (por ejemplo trialquilamina, piridina, diaza-1,8 biciclo [5.4.0] undecen-7 o diaza-1,5 biciclo [4.3.0] noneno-5), en un solvente tal como los citados anteriormente, o una mezcla de dichos solventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, o en un medio hidroorgánico bifásico en presencia de una base alcalina o alcalino térrea (soda, potasa) o de un carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o alcalino térreo a una temperatura comprendida entre 0 y 40°C.

La reacción f se efectúa por reacción de CURTIUS, en presencia de difenilfosforazida y de trietilamina, en tolueno, a una temperatura cercana a 50°C.

Para las reacciones g y h, se opera directamente en el medio de reacción de la etapa g a una temperatura cercana a 20°C.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ para el cual R_8 es un átomo de hidrógeno, R_9 es un radical $-CH_2-NHR_{28}$ y R_{10} representa un radical Ar o Het, pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas fórmulas R_3, R_4 y R_{10} tienen los mismos significados que en la fórmula (1), Rd representa un radical alquilo o fenilo, Re representa un radical alquilo, Rf representa un radical alquilo, Rg representa un radical alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, $-(CH_2)_nOH$, n es igual a 1,2,3.

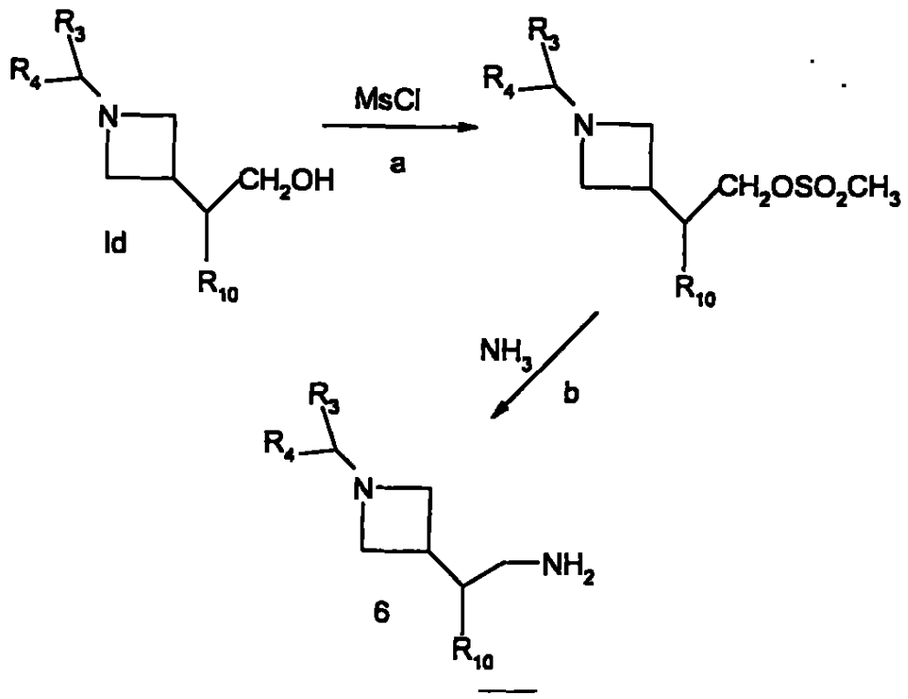
La etapa a se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un alcohol alifático C1-4) (por ejemplo metanol), un solvente clorado (por ejemplo diclorometano, dicloroetano) o el tetrahidrofurano, en presencia de una base tal que $NaBH(OCOCH_3)_3$, a una temperatura cercana a 20°C.

La etapa b se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un solvente halogenado (por ejemplo diclorometano), en presencia de una base orgánica tal como la trietilamina, la dimetilaminopiridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa c se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como el tetrahidro furano, el dimetilformamida, un solvente clorado (por ejemplo cloroformo, dicloro-1,2 etano), un solvente aromatico (por ejemplo benzeno, tolueno), a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa d se efectúa por cualquier método conocido por el experto en la técnica que permita pasar de un ácido a un derivado reactivo de dicho ácido a una carboxamida sin tocar el resto de la molécula y en particular los métodos preferidos descritos anteriormente.

Los derivados 6 pueden ser obtenidos según el esquema de reacción siguiente:



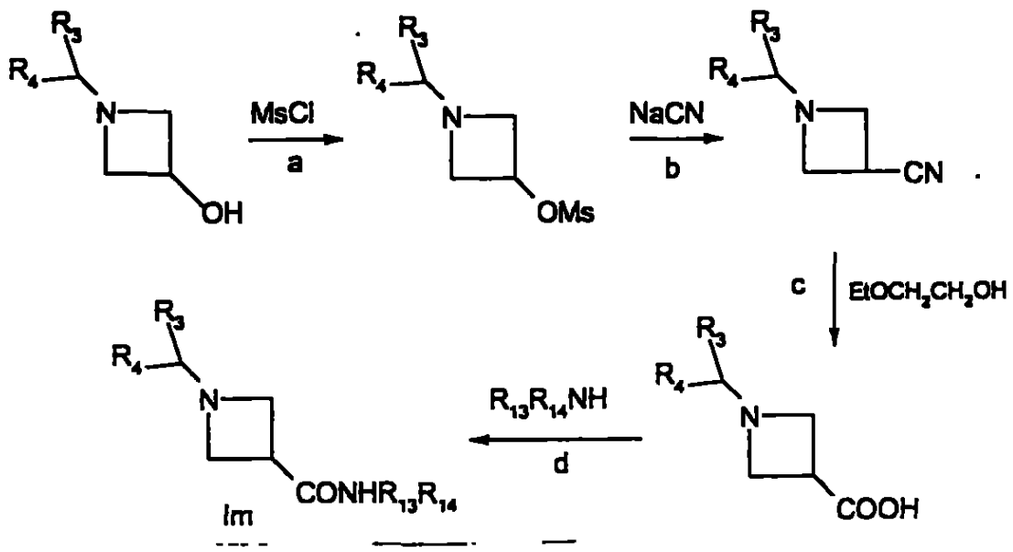
En estas fórmulas R_3, R_4 y R_{10} tienen los mismos significados que la formula (1) y Ms es un radical metilsulfoniloxi.

La etapa a se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como el tetrahidrofurano, en presencia de trietilamina, a una temperatura comprendida entre 10 y 20°C.

281

La etapa b se efectúa generalmente con amoniaco líquido en metanol, en autoclave, a una temperatura cercana a 60°C.

Los compuestos de fórmula (1) en la cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 es un radical $-CONR_{13}R_{14}$ pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas fórmulas R_3, R_4, R_{13} y R_{14} tienen los mismos significados que en la fórmula (1), Ms representa un radical metilsulfoniloxi y Et representa etilo.

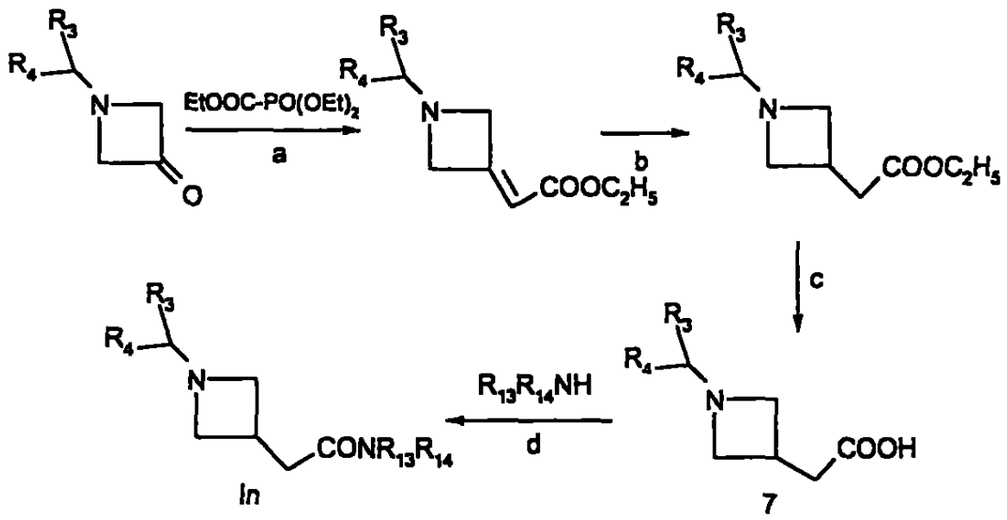
La etapa a se efectúa en presencia de trietilamina, en un solvente inerte tal como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano), a una temperatura cercana a 0°C.

La etapa b se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como una mezcla de agua y de dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 30 y 75°C.

La etapa c se efectúa por cualquier método conocido por el experto en la técnica que permita pasar de un cianurado al ácido correspondiente sin tocar el resto de la molécula. Preferiblemente se opera por medio de potasa en un alcohol alifático (C1-4) (por ejemplo etanol) o en medio acuoso, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa d se efectúa por cualquier método conocido por el experto en la técnica que permita pasar de un ácido o un derivado reactivo de dicho ácido a una carboxamida sin tocar el resto de la molécula en particular los métodos preferidos descritos anteriormente.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 es un radical $-CH_2-CONR_{13}R_{14}$ pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas fórmulas R_3, R_4, R_{13} y R_{14} tienen los mismos significados que la fórmula (1) y Et representa un radical etilo.

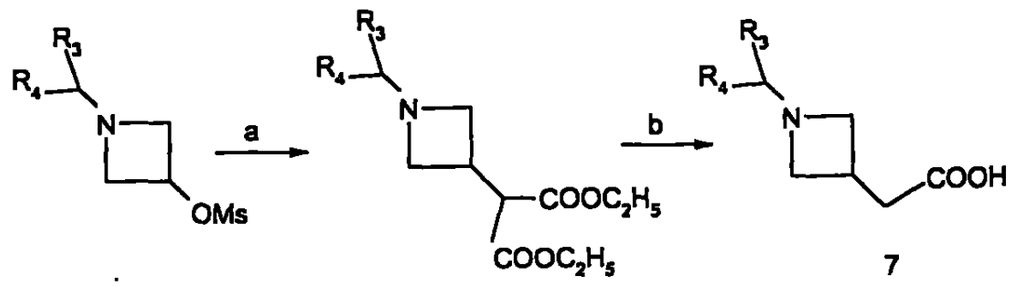
La reacción **a** se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como el tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como el hidruro de sodio, o un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de potasio), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción **b** se efectúa generalmente por medio de $NaBH_4$, en etanol, a una temperatura cercana a los 0°C.

La reacción **c** se efectúa por cualquier método conocido por el experto en la técnica que permita pasar de un éster al ácido correspondiente sin tocar el resto de la molécula. Se opera preferiblemente, en un solvente inerte tal como el dioxano, en presencia de ácido clorhídrico, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción **d** se efectúa por cualquier método conocido por el experto en la técnica que permita pasar de un ácido a un derivado reactivo de dicho ácido a una carboxamida sin tocar el resto de la molécula y en particular los métodos preferidos descritos anteriormente.

Los intermediarios 7 pueden igualmente ser obtenidos por síntesis malónicas según el esquema de reacción siguiente:

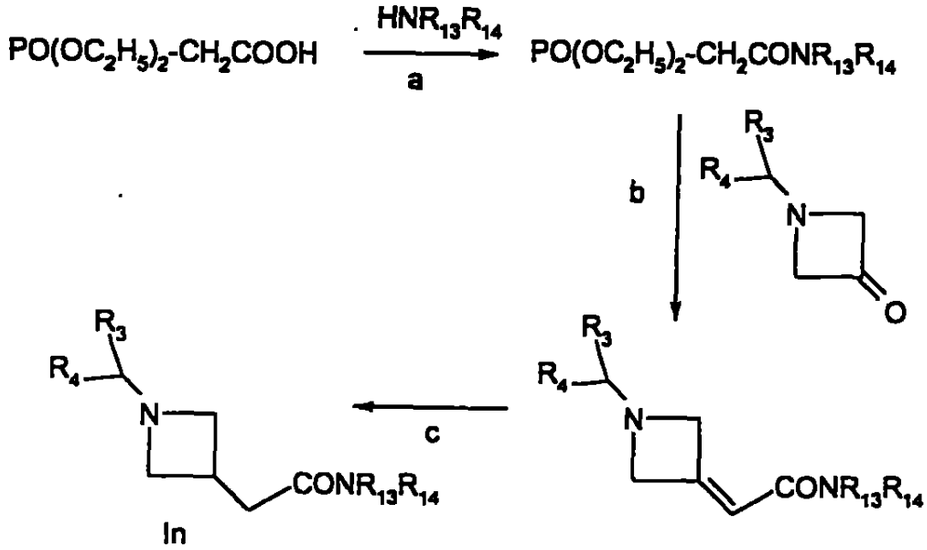


En estas fórmulas Ms representa un radical metilsulfoniloxi, R_3 y R_4 tienen los mismos significados que en la fórmula (1).

La reacción **a** se efectúa generalmente por acción de dietilmalonato, en un solvente inerte tal como el tetrahidrofurano, en presencia de etilato de sodio recientemente preparado, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción **b** se efectúa generalmente en solución acuosa de ácido clorhídrico a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos In pueden igualmente ser obtenidos según el esquema de reacción siguiente:



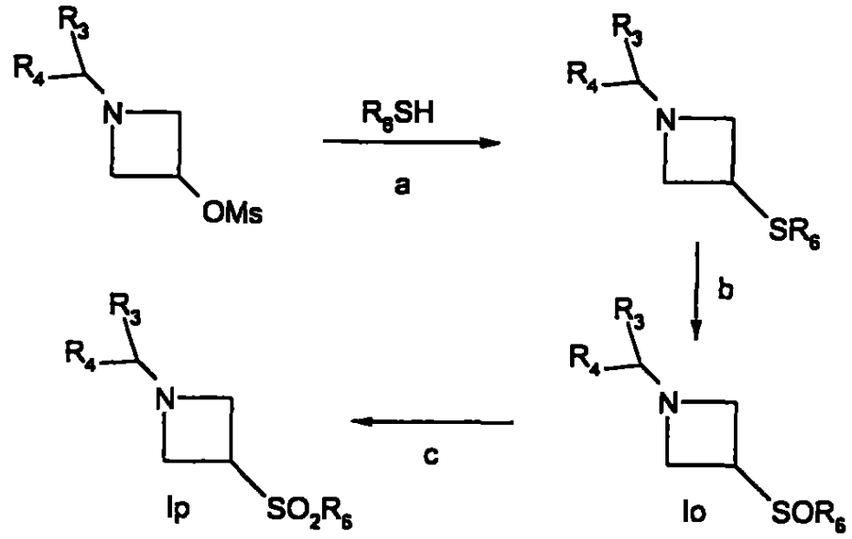
En estas fórmulas R_3, R_4, R_{13} y R_{14} tienen los mismos significados que en la fórmula 1.

La etapa a se efectúa por cualquier método conocido por el experto en la técnica que permita pasar de un ácido o un derivado reactivo de dicho ácido a una carboxamida sin tocar el resto de la molécula y en particular los métodos preferidos descritos anteriormente.

La etapa b se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como el hidruro de sodio o el carbonato de potasio a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

La reducción de la etapa c se efectúa generalmente por medio de $NaBH_4$, en etanol, a una temperatura cercana a los 20°C.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa n radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-SOR_6$ o $-SO_2R_6$ pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



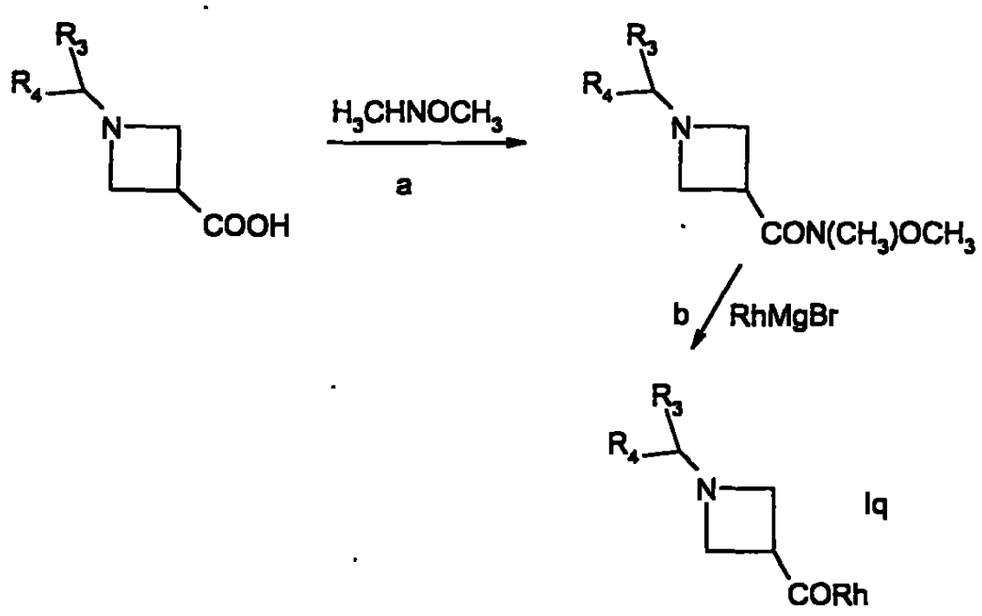
En estas fórmulas R_3, R_4 y R_6 tienen los mismos significados que en la fórmula (1) y Ms es un radical metilsulfoniloxi.

La etapa **a** se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como el tetrahidrofurano en presencia de una base mineral tal como el hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa **b** se efectúa generalmente por cualquier método conocido por el técnico de la materia de oxidación de un derivado azufrado como aquellos descritos por M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Por ejemplo, se opera por acción de un peroxiácido orgánico o una sal de dicho peroxiácido (ácidos peroxicarboxílicos o peroxisulfónicos, en particular el ácido peroxibenzóico, el ácido 3-cloroperoxibenzóico, el ácido 4-nitroperoxi benzóico, el ácido peroxiacético, el ácido trifluoroperoxiacético, el ácido peroxi fórmico, el ácido monoperoxiftálico) o los perácidos minerales o una sal de dicho ácido (por ejemplo el ácido periódico o persulfúrico), en un solvente inerte tal como un solvente clorado (por ejemplo cloroformo, diclorometano), a una temperatura comprendida entre 0 y 25°C o bien por medio de oxona en una mezcla agua-alcohol (metanol, etanol).

La etapa **c** se efectúa generalmente por cualquier método por el experto en la técnica de oxidación de un derivado sulfinilo. Preferiblemente, se opera por acción de un peroxiácido orgánico a una sal de dicho peroxiácido (ácidos peroxicarboxílicos o peroxisulfónicos, en particular el ácido peroxibenzóico, el ácido 3-cloroperoxibenzóico, el ácido 4-nitroperoxibenzóico, el ácido peroxiacético, el ácido trifluoroperoxiacético, el ácido peroxifórmico, el ácido monoperoxiftálico) o bien por medio de oxona en una mezcla agua-alcohol (metanol, etanol).

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 y R_2 representa un radical $-COR_6$, o –CO-cicloalquilo, pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



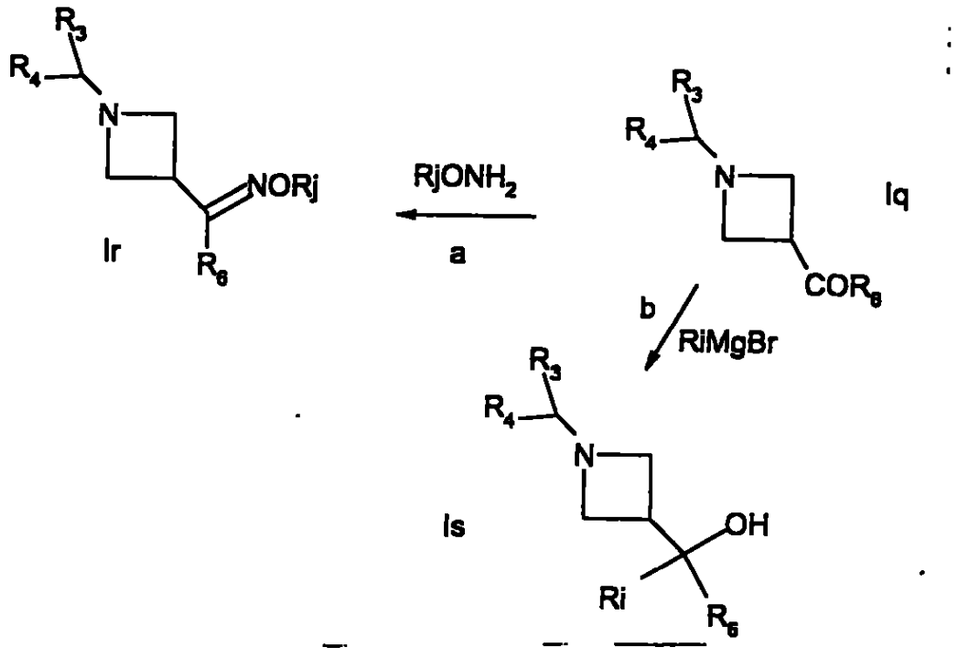
En estas fórmulas, R_3 y R_4 tienen los mismos significados que en la fórmula (1) y Rh tiene los mismos significados que R_6 o representa un radical cicloalquilo (3 a 10 átomos de carbono).

La etapa a se efectúa por cualquier método conocido por el experto en la técnica que permita pasar de un ácido o un derivado reactivo de dicho ácido a una carboxamida sin tocar el resto de la molécula y en particular los métodos preferidos descritos anteriormente.

La etapa b se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un éter como el tetrahidrofurano, a una temperatura cercana de 0°C. Los organomagnesios son

preparados según los métodos conocidos por el experto en la técnica tales como los descritos en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 es un radical $-C(OH)(R_8)(R_{12})$, $-C(OH)(R_8)(alquilo)$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_8$ o $-C(=NOalk)R_8$ pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:

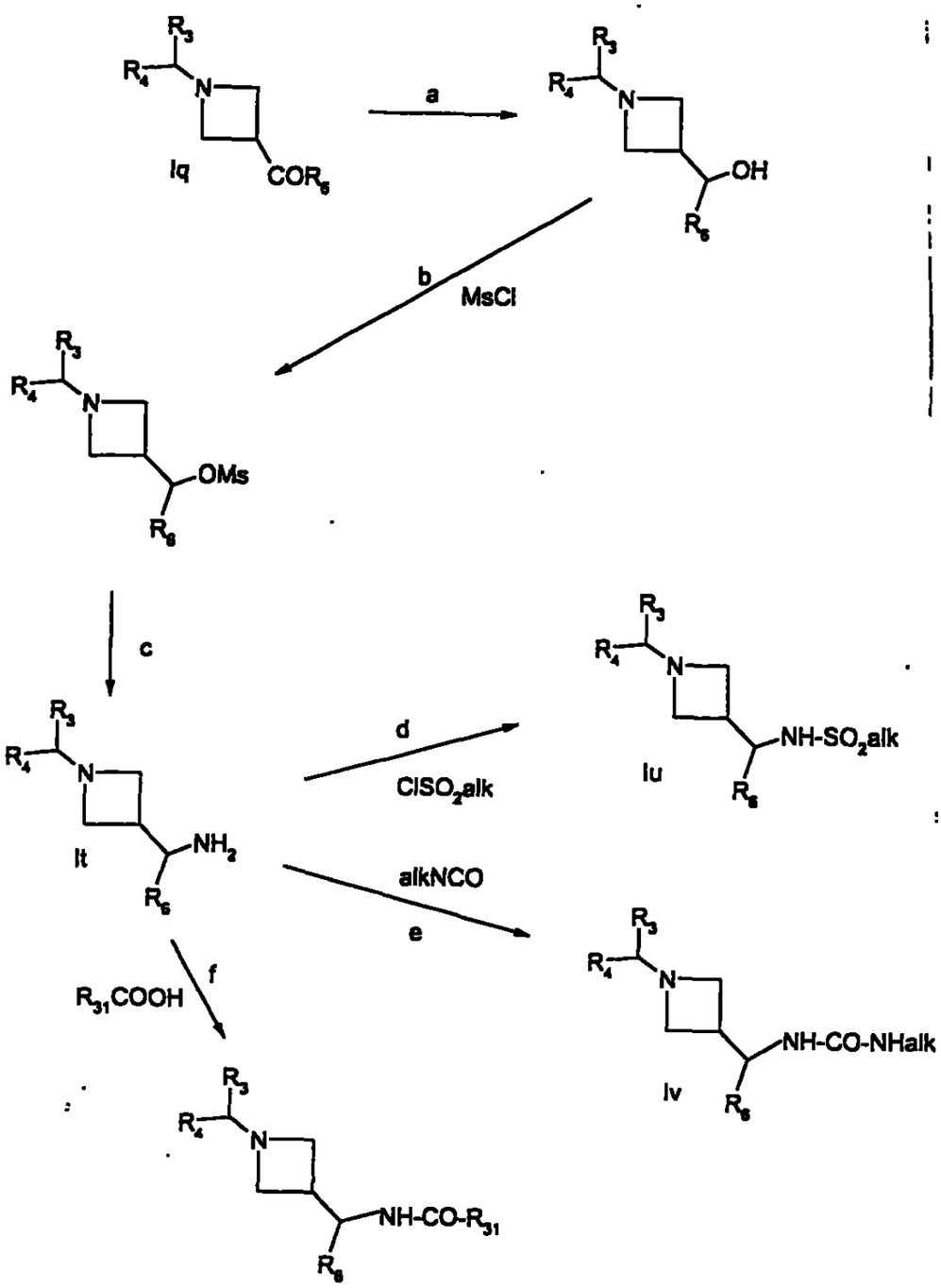


En estas fórmulas R_3, R_4 y R_8 tienen los mismos significados que en la fórmula (1), Ri tiene los mismos significados que R_{12} o representa un radical alquilo (1 a 6 átomos de carbono en cadena recta o ramificada) y Rj representa un radical alquilo (1 a 6 átomos de carbono en cadena recta o ramificada) o $-CH_2-CH=CH_2$.

La etapa a se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un alcohol alifático (por ejemplo etanol), en presencia de acetato de sodio, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa b se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un éter como el tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a los 0°C. Los organomagnesios se preparan según los métodos conocidos por el experto en la técnica tales como aquellos descritos en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en los cuales R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, en el cual R_{31} y R_{32} son átomos de hidrógeno, $-CH(R_6)NHSO_2alk$, $-CH(R_6)NHCONHalk$ o $-CH(R_6)NHCOR_{31}$, pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas fórmulas R_3, R_4 R_6 y R_{31} tienen los mismos significados que en la fórmula (1), Ms representa un radical metilsulfoniloxi, alk representa un radical alquilo.

La reacción a se efectúa generalmente por medio de $NaBH_4$, en el etanol, a una temperatura cercana a 20°C.

La etapa b se efectúa en presencia de trietilamina, en un solvente inerte tal como éter (por ejemplo tetrahidrofurano), a una temperatura cercana a 0°C.

La etapa c se efectúa por medio de amoniaco líquido en metanol, en autoclave a una temperatura cercana a 60°C.

La etapa d se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como solvente halogenado (por ejemplo diclorometano) o tetrahidrofurano, en presencia de una base orgánica tal como la trietilamina, la dimetilaminopiridina, a una temperatura cercana a 20°C.

La etapa e se efectúa por cualquier método conocido por el experto en la técnica que permita pasar de un ácido a un derivado reactivo de dicho ácido a una carboxamida sin tocar el resto de la molécula y en particular los métodos preferidos descritos anteriormente.

La etapa f se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como el tetrahidrofurano, la dimetilformamida, un solvente clorado (por ejemplo cloroformo, dicloroetano), un solvente aromático (por ejemplo benzeno, tolueno), a una temperatura comprendida entre 10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo, Ar o –alk-Ar pueden ser

preparados por acción de un halogenuro $HalR_{31}$ sobre un compuesto de fórmula (1) para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} son átomos de hidrógeno.

Esta reacción se efectúa en un solvente polar inerte tal como el acetonitrilo, el tetrahidrofurano o la dimetilformamida, en presencia de una base orgánica o mineral (carbonato de metalalcalino (por ejemplo sodio, potasio), trialquilamina (por ejemplo trietilamina, dimetilaminapiridina)), a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del solvente, en presencia eventualmente de paladio o de una de sus sales o complejos.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo pueden igualmente ser preparados por acción de un compuesto de fórmula (1) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CO-R_6$ sobre una amina $HNR_{31}R_{32}$ para la cual R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo.

Esta reacción se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como solvente clorado (por ejemplo diclorometano, dicloroetano), en presencia de un agente reductor tal como el triacetoxiborohidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 0°C y 70°C.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} son radicales alquilo, Ar o –alk-Ar pueden ser preparados por acción de

un halogenuro $HalR_{32}$ sobre un compuesto de fórmula (1) para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo, Ar o –alk-Ar.

Esta reacción se efectúa en un solvente polar inerte tal como el acetonitrilo, el tetrahidrofurano o la dimetilformamida, en presencia de una base orgánica o mineral (carbonato de metalalcalino (por ejemplo sodio, potasio), trialquilamina (por ejemplo trietilamina, dimetilaminopiridina)), a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del solvente, en presencia eventualmente de paladio o de una de sus sales o complejos.

Los compuestos de formula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo (C2-6) o –alk(C2-6)-Ar pueden ser preparados por acción de un aldehído RaCHO para el cual Ra es un radical alquilo o –alk-Ar sobre un compuesto de fórmula (1) para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} son átomos de hidrógeno.

Esta reacción se efectúa en un solvente inerte, tal como diclorometano, el dicloroetano, el tolueno o el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, en presencia de una agente reductor tal como el triacetoxiboro hidruro de sodio o el cianoborohidruro de sodio.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un radical alquilo, Ar o –alk-Ar y R_{32} es un radical alquilo (C2-6) o –alk(C2-

6)-Ar pueden ser preparados por acción de un aldehído RaCHO para el cual Ra es un radical alquilo o –alk-Ar sobre un compuesto de fórmula (1) para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $–CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo, Ar o –alk-Ar.

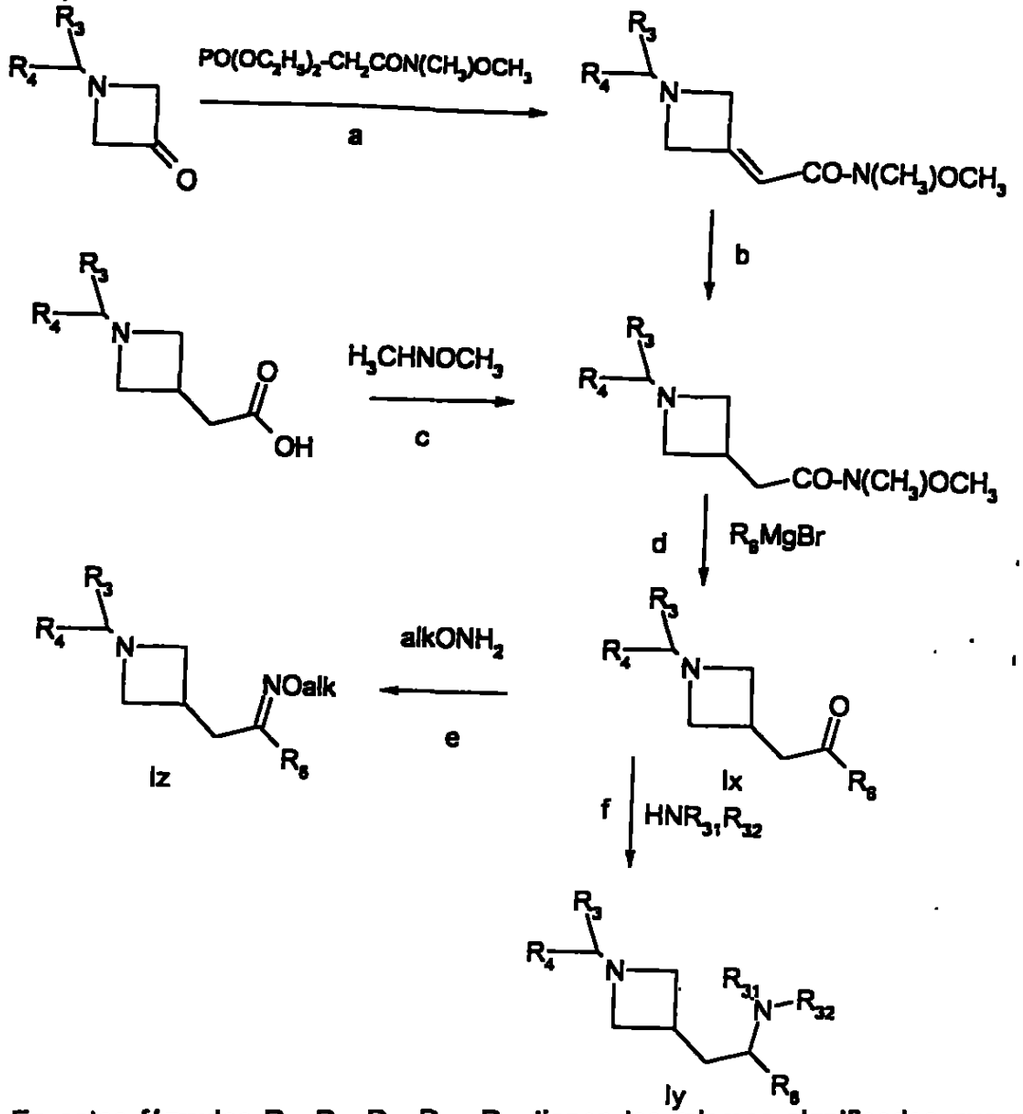
Esta reacción se efectúa en un solvente inerte, tal como diclorometano, el dicloroetano, el tolueno o el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, en presencia de una agente reductor tal como el triacetoxiboro hidruro de sodio o el cianoborohidruro de sodio.

Los compuestos de formula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $–CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo escogido entre aciridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pueden ser preparados por acción de un dialogenuro Hal-alk(C2-5)-Hal sobre un compuesto de fórmula (1) para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $–CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} son átomos de hidrógeno.

Esta reacción se efectúa en un solvente polar inerte tal como el acetonitrilo, el tetrahidrofurano o la dimetilformamida, en presencia de una base orgánica o mineral (carbonato de metalalcalino (por ejemplo sodio, potasio), trialquilamina (por ejemplo trietilamina, dimetilaminopiridina)), a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del solvente, en presencia eventualmente de paladio o de una de sus sales o complejos.

295

Los compuestos de formula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH_2-CO(R_6)$, $-CH_2-CH(R_6)-NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(C=NOalk)R_6$, pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas fórmulas R_3, R_4, R_6, R_{31}, R_{32} tienen los mismos significados que en la fórmula (1) y alk representa un radical alquilo.

La etapa a se efectúa generalmente en un solvente tal como el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa **b** se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un alcohol alifático (por ejemplo metanol) un solvente clorado (cloroformo, diclorometano) o una mezcla de dichos solventes, en presencia de un agente reductor tal como $NaBH_4$, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa **c** se efectúa por cualquier método conocido por el experto en la técnica que permita pasar de un ácido a un derivado reactivo de dicho ácido a una carboxamida sin tocar el resto de la molécula y en particular los métodos preferidos descritos anteriormente.

La etapa **d** se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un éter como el tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a 0°C. Los organomagnesios son preparados según los métodos conocidos por el experto en la técnica tales como los aquellos descritos en los ejemplos.

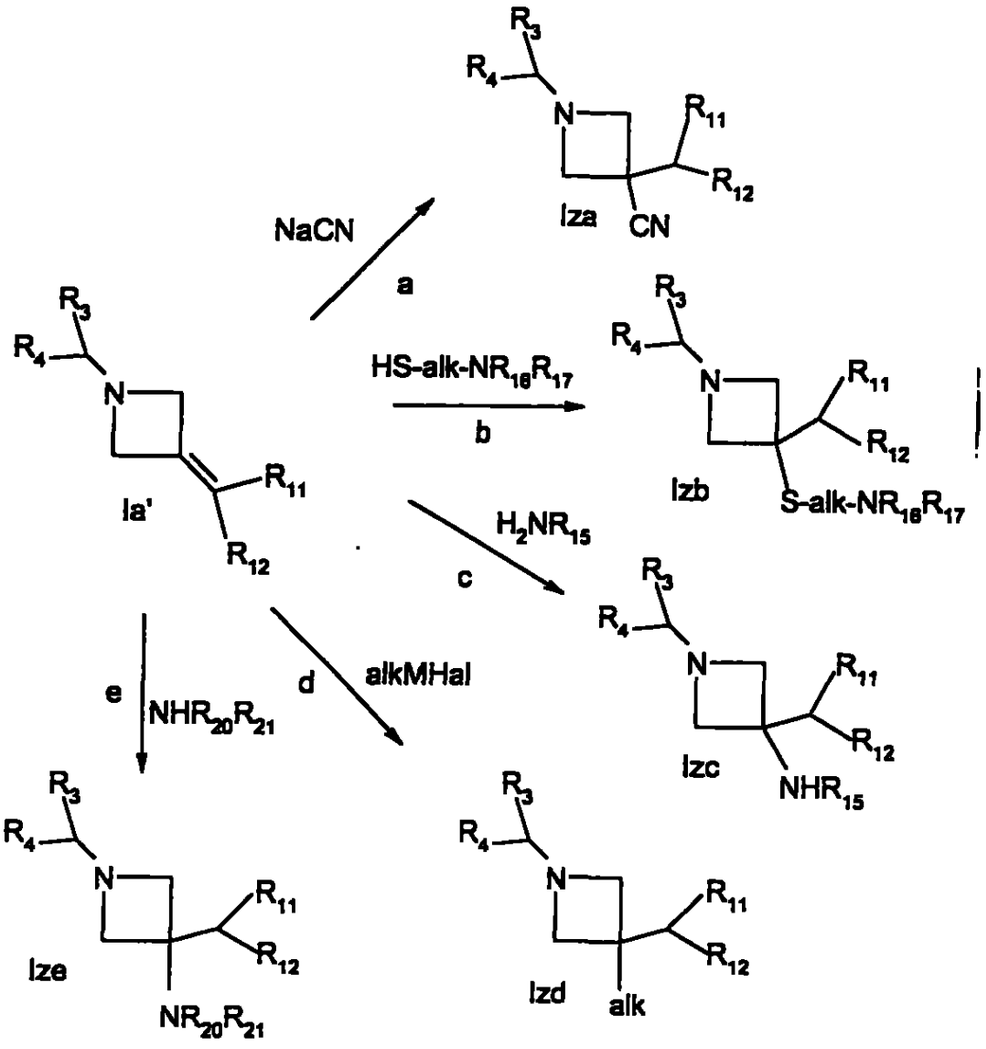
La etapa **e** se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un alcohol alifático C1-4 tal como el metanol, en presencia de acetato de sodio, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa **f** se efectúa en un solvente inerte tal como un solvente clorado (por ejemplo diclorometano, dicloroetano), en presencia de un agente reductor tal como el triacetoxiborohidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 0°C y 70°C.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical ciano, -S-alk-$NR_{16}R_{17}$, -NHR_{15}, alquilo o –$NR_{20}R_{21}$

297

y R_2 representa un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ en el cual R_8 es un átomo de hidrógeno puede ser preparado según el esquema de reacción siguiente:



En estas fórmulas R_3, R_4, R_{11}, R_{12}, R_{15}, R_{16} y R_17 tienen los mismos significados que en la fórmula (1), alk representa un radical alquilo, Hal representa un átomo de halógeno y M representa un metal y de preferencia el cobre.

La etapa a se efectúa preferiblemente en un solvente polar tal como dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida entre 20 y 50°C.

La etapa **b** se efectúa preferiblemente en un solvente inerte tal como el dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de potasio) o hidróxido de amonio, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa **c** se efectúa preferiblemente en un solvente inerte tal como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo, en presencia de una base tal como carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de potasio) o hidróxido de amonio, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa **d** se efectúa preferiblemente en un solvente inerte tal como un éter (éter etílico), tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre –78°C y 20°C.

La etapa **e** se efectúa preferiblemente en un solvente inerte tal como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de potasio) o hidróxido de amonio, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical –alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} y R_{19} representan un átomo de hidrógeno, pueden ser preparados por reducción del compuesto de fórmula (1) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical ciano.

Esta reacción se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como el tetrahidrofurano, éter etílico, tolueno, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, en presencia de un agente reductor tal como el hidruro de aluminio.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical –alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} representa un átomo de hidrógeno y R_{19} representan un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, -SO_2alk, -CO-NHalk o –COOalk, pueden ser preparados por acción de un halogenuro HalR_{19}, Hal representa un halógeno sobre un compuesto de fórmula (1) para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical –alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} y R_{19} representan un átomo de hidrógeno.

Esta reacción se efectúa en un solvente inerte tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida, en presencia de una base orgánica o mineral (carbonato de metalalcalino (por ejemplo sodio, potasio), trialquilamina (por ejemplo trietilamina, dimetilaminopiridina)), a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del solvente, en presencia eventualmente de paladio o de una de sus sales o complejos.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical –alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} representa un radical alquilo y R_{19} representan un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, -SO_2alk, -CO-NHalk o –COOalk, pueden ser preparados por acción de un halogenuro dialquilo sobre un compuesto de fórmula (1) para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical –alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} un átomo de hidrógeno y R_{19} representa un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, -SO_2alk, -CO-NHalk o –COOalk.

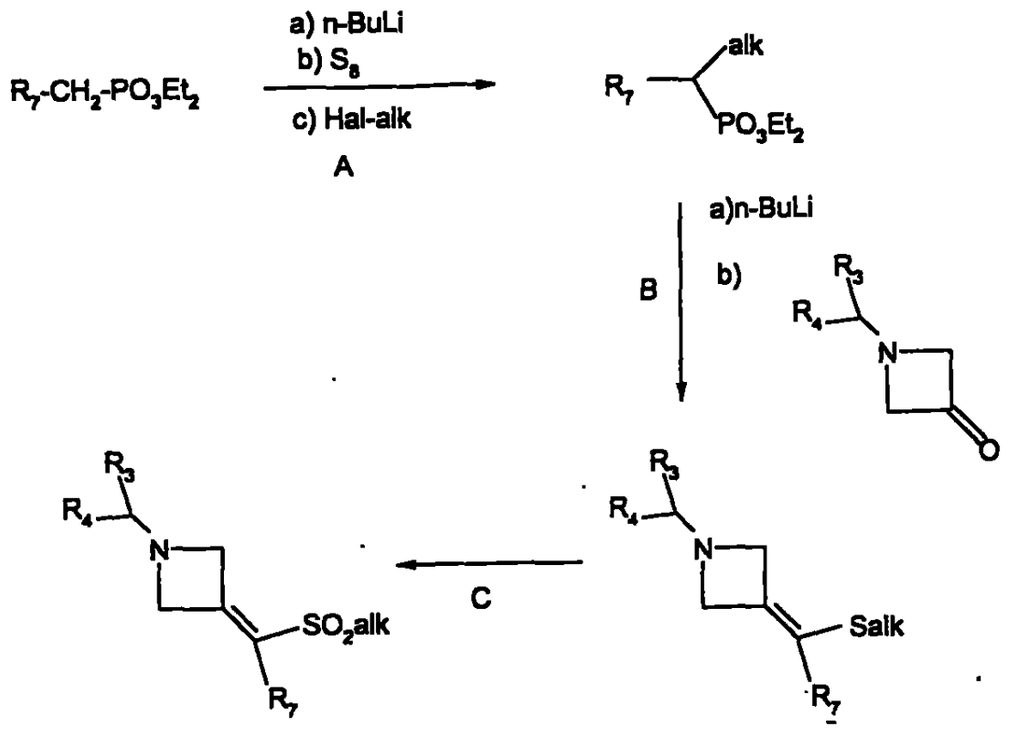
300

Esta reacción se efectúa en un solvente polar inerte tal como acetonitrolo, tetrahidrofurano o la dimetilformamida, en presencia de una base orgánica o mineral (carbonato de metalalcalino (por ejemplo sodio, potasio), trialquilamino (por ejemplo trietilamina, dimetilaminopiridina)), a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del solvente, en presencia eventualmente de paladio o de una de sus sales o complejos.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical -$C(R_8)(R_9)(R_{10})$ o –$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, o R_1 representa un radical alquilo, NH-R_{15}, ciano, -S-alk-$NR_{16}R_{17}$, -alk-$NR_{16}R_{19}$, o –$NR_{20}R_{21}$ y R_2 representa un radical –$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ y R_8 representa un radical alquilo, pueden ser preparados por alquilación de un compuesto de fórmula (1) correspondiente para el cual R_8 es un átomo de hidrógeno.

Esta reacción se efectúa preferiblemente por medio de una base tal como un hidruro de metal alcalino (por ejemplo hidruro de sodio), una amiduro de metal alcalino (por ejemplo amiduro de sodio) o un derivado organometálico, en un solvente inerte tal como un éter alifático (éter etílico) o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre –78°C y 30°C, por medio de un agente de alquilación tal como un halogenuro de alquilo o un sulfonato de alquilo.

Los compuestos de fórmula (1) para los cuales R representa un radical $C=C(R_7)SO_2alk$ pueden igualmente se preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas fórmulas R_3, R_4 y R_7 tienen los mismos significados que en la fórmula (1), alk representa un radical alquilo y Hal representa un átomo de halógeno.

La reacción A se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un éter (por ejemplo (éter etílico), en presencia de una base fuerte tal como el tert-butillitio o el n-butillitio, a una temperatura comprendida entre –70°C y 50°C, después se lleva a cabo la adición de azufre y luego la obtención de un halogenuro de alquilo (por ejemplo yoduro, bromuro).

La reacción B se efectúa generalmente en un solvente inerte tal como un éter (por ejemplo tetrahidrofurano), en presencia de una base fuerte tal como el tert-butillitio o el n-butillitio, a una temperatura comprendida entre –70°C y 50°C, después se

lleva a cabo la adición de acetidín-3-ona, se deja volver a temperatura ambiente y se hidroliza.

La reacción C se efectúa por cualquier método conocido que permita oxidar un derivado azufrado sin tocar el resto de la molécula como aquellos descritos anteriormente.

Un experto en la técnica entenderá que para llevar a cabo las procedimientos según la invención que se han descrito anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de funciones amino, hidroxi y carboxi a fin de evitar reacciones secundarias. Estos grupos son aquellos que permiten ser eliminados sin tocar el resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amino se pueden citar los carbamatos de tert-butilo o de metilo que pueden ser regenerados por medio de yodotrimetilsilano o alilo por medio de catalizadores de paladio. Como ejemplos de grupos protectores de la función hidroxi, se pueden citar el trietilsililo, tert-butildimetilsililo que pueden ser regenerados por medio de fluoruro de tetrabutilamonio o bien por acetales dicimétricos (por ejemplo metoximetilo, tetrahidropiranilo) con regeneración por medio de ácido clorhídrico. . Como grupos protectores de funciones carboxi, se pueden citar los ésteres (por ejemplo alilo, benzilo), oxazoles y los 2-alquil-1,3-oxazolinas. Otros grupos protectores que se pueden utilizar se han descrito por GREEN T.W. et coll., Protecting Groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

Los compuestos de fórmula (1) pueden ser purificados por los métodos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.

Los enantiómeros de los compuestos de fórmula (1) pueden ser obtenidos por desdoblamiento de racémicos por ejemplo por cromatografía sobre columna quiral según PIRCKLE W.H. et coll., asymmetric synthesis, vol. 1, Academic press (1983) o por formación de sales o por síntesis a partir de precursores quirales. Los diasteroisómeros puede ser preparados según los métodos clásicos conocidos (cristalización, cromatografía o a partir de precursores quirales).

Los compuestos de fórmula (1) pueden ser eventualmente transformados en sales de adición con un ácido mineral u orgánico por acción de dicho ácido en un solvente orgánico tal como alcohol, cetona, éter o un solvente clorado. Estas sales son igualmente parte de la invención.

Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se pueden citar las siguientes sales: benzenosulfonato, bromhidrato, clorhidrato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, isetionato, maleato, metanosulfonato, metileno-bis-β-oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofillinacetato y p-toluenosulfonato.

Los compuestos de fórmula (1) presentan propiedades farmacológicas interesantes. Estos compuestos poseen una fuerte afinidad por los receptores canabinoides y particularmente aquellos de tipo CB1. Dichos compuestos son antagonistas del receptor CB1 y son por lo tanto útiles en el tratamiento y la prevención de desórdenes relacionados con el sistema nervioso central, sistema inmune, sistema cardio-vascular o endocrino, sistema respiratorio, y aparato gasto-intestinal y desórdenes de la reproducción (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny y Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe et Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

Es así que estos compuestos pueden ser utilizados para el tratamiento y la prevención de psicosis entre las cuales están la esquizofrenia, problemas de ansiedad, la depresión, epilepsia, neurodegeneración, desórdenes cerebrales y espinocerebrales, desórdenes cognitivos, trauma craneano, ataques de pánico, neuropatías periféricas, glaucomas, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Raynaud, temblores, desórdenes obsesivo compulsivo, demencia senil, desórdenes tímicos, síndrome de Tourette, disquinecia tardía, desórdenes bipolares, cánceres, desórdenes de movimiento inducido por medicamentos, distonias, traumas endotoxémicos, traumas hemorrágicos, hipotensión, insomnio, enfermedades inmunológicas, esclerosis en placas, vómitos, asma, problemas del apetito (boulimia, anorexia), obesidad, problemas de la memoria, en la terminación de tratamientos crónicos y abuso de alcohol o de medicamentos (por ejemplo opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclina, alucinógenosn benzodiacepinas), como analgésicos o potencializadores de la actividad analgésica de medicamentos narcóticos y no narcóticos. Ellos pueden ser igualmente utilizados para el tratamiento y la prevención del movimiento intestinal.

La afinidad de los compuestos de fórmula (1) para los receptores del cannabis aquí determinada según el método descrito por KUSTER J.E., STEVENSON K.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. dans J. Pharmacol. exp. Ther., 264 1352-1363 (1993).

En dicha prueba, la CI_{50} de los compuestos de fórmula (1) fue inferior o igual 1000 nM.

Su actividad antagonística ha sido demostrada por medio de el modelo de hipotermia inducida por un agonista de receptores de cannabis (CP-55940) entre los ratones, según el método descrito por Pertwee R.G. dans Marijuana, Harvey D.J. eds. 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

En dicha prueba la DE50 de los compuestos de fórmula (1) fue inferior o igual a 50 mg/kg.

Los compuestos de fórmula (1) presentan una toxicidad débil. DL_{50} es superior a 40 mg/kg por vía subcutánea entre los ratones.

Los compuestos de fórmula (1) preferidos son los siguientes:

(RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(R)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(S)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(pirido-3-il)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(R)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(pirido-3-il)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(S)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(pirido-3-il)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(RS)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]acetidina,

(R)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]acetidina,

(S)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(RS)-[[3-acetidin-1-il-fenil]metilsulfonil-metil]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(R)-[[3-acetidin-1-il-fenil]metilsulfonil-metil]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(S)-[[3-acetidin-1-il-fenil]metilsulfonil-metil]acetidina,

(RS)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]pirrolidina,

(R)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]pirrolidina,

(S)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]pirrolidina,

(RS)-N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-amina,

(R)-N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-amina,

(S)-N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-amina,

(RS)-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)metilsulfonil-metil] acetidina,

(R)-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)metilsulfonil-metil] acetidina,

(S)-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)metilsulfonil-metil] acetidina,

1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-(fenilsulfonilmetil)-acetidina,

(RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorolfenil)-metilsulfonil-metil]-3-metil-acetidina,

(R)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorolfenil)-metilsulfonil-metil]-3-metil-acetidina,

(S)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorolfenil)-metilsulfonil-metil]-3-metil-acetidina,

(RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexil acetamida,

(R)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexil acetamida,

(S)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexil acetamida,

(RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutil acetamida,

(R)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutil acetamida,

(S)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutil acetamida,

(RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropil metil acetamida,

(R)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropil metil acetamida,

(S)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropil metil acetamida,

(RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropil acetamida,

(R)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropil acetamida,

(S)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropil acetamida,

(RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-metilsulfonil-etil]-acetidina,

(R)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-metilsulfonil-etil]-acetidina,

(S)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-metilsulfonil-etil]-acetidina,

(RS)-1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(R)-1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(S)-1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RS)-{1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(SS)-{1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RR)-{1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(SR)-{1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RS)-{1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(SS)-{1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RR)-{1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(SR)-{1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RS)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorovenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina-1-il)-metil)-pirimidina,

(SR)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorovenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina-1-il)-metil)-pirimidina,

(RR)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorovenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina-1-il)-metil)-pirimidina,

(SS)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorovenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina-1-il)-metil)-pirimidina,

(SS)-{1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil] –acetidina,

(RR)-{1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil] –acetidina,

(RS)-{1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil] –acetidina,

(SR)-{1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil] –acetidina,

sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1

La (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonilmetil]-acetidina, puede ser preparada a partir de 1 gramo de 1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]-acetidina en 40 cm^3 de metanol, se adicionan 96 mg de hidroboruro de sodio y se agita durante 3 horas a 20°C. Después de la adición de 100 cm^3 de diclorometano, la mezcla de reacción se lava 2 veces con 50 cm^3 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El producto bruto es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 6 cm, diámetro 3 cm), eluyendo bajo una presión de 0,8 bar de argón con diclorometano después la mezcla de diclorometano + 1% metanol y recolectando fracciones de 80 cm^3. Las fracciones 13 a 15 son unidas y concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 0,55 g de un sólido blanco que es retomado con 50 cm^3 de éter isopropílico, filtrado y secado para dar 0,47 g de (RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-acetidina, bajo la fórmula de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 con adición de algunas gotas de CD_3COOD d4, a una temperatura de 353 K, δ en ppm): 2,46 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,77 (s: 3H); 3,15 (mt: 2H); 3,40 (mt: 1H); 4,81 (d, J = 9 Hz: 1H); de 7,05 a 7,20 (mt: 3H); de 7,15 a 7,45 (mt: 8H)].

La 1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metilen]-acetidina puede ser preparada según dos métodos:

<u>Método 1</u>

A una solución de 2,94 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil sulfonil)metil-(RS)]acetidina-3-ol en 250 cm^3 de diclorometano a 22°C, se adicionan 0,65 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo después, en pequeñas porciones durante 15 minutos, se agregan 2,42 g de 4-dimetilamino piridina; la solución naranja se agita 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava 3 veces con 150 cm^3 de agua destilada y una vez con 150 cm^3 de una solución saturada de cloruro de sodio, después se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es cromatografiado sobre columna de gel de sílice (granulometría 0,04-0,06 mm, diámetro 5,5 cm, altura 15 cm), bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1/9 en volúmenes) como eluyente y recogiendo fracciones de 70 cm^3. Las fracciones 15 a 36 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 1,86 g de un merengue blanco que es cristalizado en éter isopropílico para obtener un sólido fundiente a 190°C. Se lleva a cabo una recristalización en 45 cm^3 de etanol para obtener 1,08 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil) metilen]acetidina fundiente a 200°C [Espectro RMN en DMSO-d6, T=330K, δ en ppm (300 MHz): 3,00 (3H,s, SCH_3), 3,87 (2H, s, NCH_2), 4,20 (2H, s, NCH_2), 4,75 (1H, s, NCH(, 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (5H, m, 5CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].

A una solución de 6,9 g de bis(4-clorofenil)bromometano en 300 cm^3 de aceto nitrilo, se agregan 6,75 g de clorhidrato de 3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina-3-ol y después 2,97 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se calienta a 1 hora a reflujo, se enfría a temperatura ambiente, se filtra y concentra por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es cromatografiado sobre columna de gel de sílice (granulometría 0,04-0,06 mm, diámetro 8,5 cm, altura 22 cm), bajo una presión de 0,5 bar de argón con una

mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (25/75 en volumen) como eluyente y recogiendo fracciones de 250 cm^3. Las fracciones 11 a 48 son unidas luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 5,3 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)acetidina-3-ol [Espectro de R.M.M. ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2,00 (s: 3H); 2,94 (s: 3H); 3,25 (mt: 2H); 3,48 (d, J = 9 Hz: 1H); 3,89 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,54 (s : 1H); 5,34 (s : 1H); 7,15 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,20 a 7,40 (mt : 8H); 7,50 (t largo, J = 9 Hz) : 1H)].

El bis(4-clorofenil)bromometano puede ser preparado según el modo de operación descrito por BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933).

El clorhidrato de 3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina-3-ol puede ser obtenida de la manera siguiente: a una solución de 37 g de 3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]-1-(viniloxi-carbonil)acetidina-3-ol en 160 cm^3 de dioxano se agregan 160 cm^3 de una solución 6,2N de ácido clorhídrico en el dioxano. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es retomado con 320 cm^3 de etanol, calentado 1 hora a reflujo y enfriado en un baño de agua helada. El sólido que aparece es filtrado, lavado con éter etílico y secado a 40°C bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 29,85 g de cristales blancos de los cuales la temperatura de fusión es superior a 260°C.

El 3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]-1-(viniloxicarbonil)acetidina-3-ol puede ser obtenido de la manera siguiente: a una solución de 60,18 g de 1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina-3-ol en 1000 cm^3 de diclorometano se agregan a 5°C una solución de 14 cm^3 de cloroformiato de vinilo en 35 cm^3 de diclorometano. Después de 20 horas a temperatura ambiente,

la mezcla de reacción es concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es cromatografiado sobre columna de gel de sílice (granulometría 0,04-0,06 mm, diámetro 11 cm, altura 32 cm), bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (3/7 en volumen) como eluyentes y recolectando fracciones de 1000 cm^3. Las fracciones 8 a 18 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 37 g de 3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]-1-(viniloxicarbonil)acetidina-3-ol bajo formas de cristales blancos fundientes a 195°C.

El 1-benzhidil-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina-3-ol puede ser obtenido de la manera siguiente: a una solución de 6,73 cm^3 de diisopropilamina en 110 cm^3 de tetrahidrofurano, bajo atmósfera de argón, enfriados a –70°C, se agregan 29,5 cm^3 de n-butillitio 1,6N en solución en hexano. Después de 30 minutos, se agrega enseguida una mezcla de 8,7 g de 3,5-difluorobenzil metil sulfona en 200 cm^3 de tetrahidrofurano y se mantiene la agitación durante 45 minutos a –70°C. Se adicionan 10 g de 1-benzhidril acetidina-3-ona disueltos en 60 cm^3 de tetrahidrofurano y luego se agita 20 minutos dejando la mezcla quieta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hidroliza con 400 cm^3 de una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae con diclorometano, se lava 3 veces con 500 cm^3 de agua y luego una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo (19 g) se retoma en éter isopropílico el cual es cristalizado. Después de la filtración y secado, se obtienen 15,35 g de 1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina-3-ol bajo formas de cristales blancos.

La 1-benzhidril acetidina-3-ona puede ser preparada según el modo de operación descrito por KATRITZKY A.R. et coll. en J. Heterocycl. Chem., 271(1994).

La 3,5-difluorobenzil metil sulfona puede ser preparada de la manera siguiente: a partir de 33,46 g de 3,5-difluorobenzil metil sulfuro en 318 cm^3 de agua, 318 cm^3 de ácido acético y 318 cm^3 de etanol, se agrega a 5°C 129,9 g de oxona . Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca, se filtra y se concentra por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 35,57 g de 3,5-difluorobenzil metil sulfona bajo formas de cristales blancos, PF = 135°C.

El 3,5-difluorobenzil metil sulfuro puede ser preparado de la manera siguiente: a partir de 40 g de bromuro de 3,5-difluorobenzil y 16,25 g de metil tiolato de sodio en DMF a 60°C, se obtienen después de tratamiento 33,46 g de 3,5-difluorobenzil metil sulfuro bajo forma de un aceite amarillo.

<u>Método 2</u>

A una solución de 2,2 g de 3-acetoxi-1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]acetidina en 25 cm^3 de dioxano a temperatura ambiente, se agregan 0,80 g de soda _____. Después de 16 horas a temperatura ambiente, se agregan 50 cm^3 de agua y 100 cm^3 de acetato de etilo. La mezcla se decanta, la fase orgánica es lavada con 100 cm^3 de agua, secada sobre sulfato de magnesia, filtrado y concentrado por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). se obtiene un merengue blanco que es cristalizado en éter diisopropilo para obtener 0,85 g de un sólido fundiente a 190°C. Una recristalización en 20 cm^3 de etanol conduce a 0,70 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil sulfonil)metilano]acetidina fundiente a 205°C.

A una solución de 4,77 g de (3,5-difluorobenzil)metilsulfona en 70 cm^3 de tetrahidrofurano bajo atmósfera de argón, se agregan a –70°C, 14 cm^3 de una solución 1,6N de n butillitio en hexano. Después de 1 hora a –70°C, una solución de 6,8 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ona en 30 cm^3 de tetrahidrofurano es adicionada luego, 1 hora después, una solución de 2,34 cm^3 de cloruro de acetilo en 20 cm^3 de tetrahidrofurano y la temperatura de la mezcla de reacción se eleva a 20°C durante 1 hora. Se agregan 50 cm^3 de agua y 200 cm^3 de acetato de etilo. La mezcla es decantada, la fase orgánica lavada con 100 cm^3 de agua, 100 cm^3 de una solución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesia, filtrada y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 14,4 g de 3-acetoxi-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metil sulfonil)metil)metil sulfonilmetil-(RS)]acetidina bajo la forma de un aceite amarillo [Espectro de R.M.N. ^1H(400 MHz, $CDCL_3$, δ en ppm) : 2,79 (2 : 3H); 3,04 (AB, J = 9 Hz : 2H); 3,27 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,45 (s : 1H); 3,81 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,32 (s : 1H); 4,49 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 9 y 2,5 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 10H)].

La 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ona puede ser preparada según el modo de operación siguiente: a una solución de 5,0 cm^3 de cloruro de oxalilo en 73 cm^3 de diclorometano enfriado a –78°C, se adiciona una solución de 8,1 cm^3 de dimetil sulfoxido en 17,6 cm^3 de diclorometano. Después de 0,5 horas a –78°C, se agrega una solución de 16,0 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol disuelto en 50 cm^3 de diclorometano. Después de 5 horas a –78°C, se agregan 26,6 cm^3 de trietilamina gota a gota y se deja que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción es lavada 4 veces con 200 cm^3 de agua después con 200 cm^3 de una solución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es cromatografiado sobre

columna de gel de sílice (granulometría 0,04-0,06 mm, diámetro 9,2 cm, altura 21 cm), bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (40/60 en volumen) como eluyentes y recolectando fracciones de 200 cm^3. Las fracciones 15 a 25 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 8,9 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil] acetidin-3-ona bajo forma de cristales amarillos pálidos fundientes a 111°C.

El 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol puede ser preparado según el modo de operación descrito por KATRIZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., (1994), 271 partiendo de 35,5 g de clorhidrato de [bis(4-clorofenil)metil]amina y 11.0 cm^3 de epiclorhidrina. Se aisla 9,0 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol.

El clorhidrato de [bis(4-clorofenil)metil]amina puede ser preparado según el método preparado por GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

Ejemplo 2

Los (-)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metil-acetidina y (+)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil]-acetidina pueden ser preparados por separación CLHP sobre columna quiral CHIRALPAK AS (granulometría 20µm, altura 23 cm, diámetro 6 cm) de 0,52 g del racemato preparado en el ejemplo 1. Eluyendo con la mezcla heptano/etanol (90/10) con una velocidad de 80 cm^3/min y luego haber concentrado las fracciones recolectadas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtienen 110 mg de (-)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorometil)metilsulfonil)metil]-acetidina $[\alpha_D]$ = -6,3° (C = 0,5M en metanol) bajo la fórmula de un sólido blanco fuendiente a 178°C y 134 mg de (+)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metil]-acetidina $[\alpha_D]$ = +5,8° (C = 0,5M en metanol), bajo la forma de un sólido blanco fudiente a 178°C.

Ejemplo 3

La mezcla de los 2 diastereoisómeros formas A 1-[4-[(R*)-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(R)]acetidin-1-il}metil]benzil] pirrolidina y 1-[4-[(R*)-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(S)]acetidin-1-il}metil]benzil] pirrolidina puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 60 mg de 1-(R*)-[4-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno] acetidin-1-il}metil)benzil]pirrolidina, isómero forma A en 2 cm^3 de etanol y 2 cm^3 de diclorometano, se agregan 20 mg de hidroboruro de sodio. Después de 20 horas de agitación a 20°C, se agregan 0,25 cm^3 de agua, 20 cm^3 de diclorometano, se agita, y se seca la mezcla sobre sulfato de magnesio, después se filtra y concentra por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna del gel de sílice (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 7 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con diclorometano después con una mezcla de diclorometano y metanol (95/5 en volumen) y recolectando fracciones de 5 cm^3. Las fracciones 13 a 18 son unidas y concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 38 mg de mezcla de 2 diastereoisómeros formas A 1-[4-[(R*)-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluoro fenil)-metilsulfonil-metil-(R)]acetidin-1-il}metil]benci]pirrolidina, y 1-[4-[(R*)-(4-cloro fenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metil-sulfonil-metil-(S)]acetidin-1-il}metil]benzil] pirrolidona, bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, $CDCL_3$, δ en ppm) : 1,77 (mt : 4H); de 2,40 a 2,60 (mt : 5H); 2,67 (s : 3H); de 3,10 a 3,25 (mt : 2H); 3, 38 (mt : 1H); de 3,50 a 3,70 (mt : 3H); 4,24 (s : 1H); 4,25 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,83 (t largo, J = 9 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); de 7,10 a 7,35 (mt : 8H)].

La 1-(R*)-[4-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metilen]acetidin-1-il} metil)bencil]pirrolidina, isómero forma A, puede ser preparado de la manera siguiente: A una solución de 0,32 g de 1-{(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil) metil}-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metilen]acetidina, isoméro forma A y 5 mg de yoduro de sodio en 10 cm^3 de diclorometano, se agregan 50 mm^3 de pirrolidina. Después de 20 horas de agitación a 20°C, se agrega una mezcla de 50 mm^3 de pirrolidina, se agita durante 8 horas y luego se agrega de nuevo 50 mm^3 de pirrolidina y se agita durante 20 horas a 20°C. Se lava la mezcla de reacción y luego se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentra o secado a vacío (2,7 kPa). El residuo obtenido es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 1,2 cm, altura 30 cm), bajo una presión de 0,1 bar de argón eluyendo con diclorometano y luego con una mezcla de diclorometano y metanol (97,5/2,5 en volumen) y recolectando fracciones de 3 cm^3. Las fracciones 12 a 40 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 0,18 g de 1-(R*)-[4-(4-cloro fenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metilen)acetidin-1-il}metil)bencil]pirrolidina, isoméro forma A, bajo la forma de un merengue blanco $[\alpha]^{20}$365nm = 22,5° +/- 0,7 (c = 0,5%; diclorometano) [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,51 (mt : 4H); 2,81 (s : 3H); 3,58 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 y 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 a 7,40 (mt: 8H)].

La 1-{(R*)-[(4-clorometil)fenil](4-clorofenil)metil}-3-[(3,5-difluorofenil)metil-sulfonil-metilen]acetidina, isómero forma A, puede ser preparada de la siguiente manera: A una solución de 28,0 g de mezcla de dos distereoisómeros (formas A) 1-{(R*)-[(4-clorometil)fenil](4-clorofenil)metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)] acetidin-3-ol, y 1-{(R*)-[(4-clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil}-3-[(S)-(3,5-difluoro fenil)metilsulfonil-metil]acetidin-3-ol, de 32 g de 4-dimetilaminopiridina, en 500 cm^3

318

de diclorometano, se agregan 12,4 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo. Después de una hora de agitación a 10°C, y después de una hora a 20°C, la mezcla de reacción es lavada con 500 cm^3 de agua, la fase orgánica secada sobre sulfato de magnesio y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 6 cm, altura 30 cm), bajo una presión de 0,2 bar de argón eluyendo con diclorometano y en recolectando fracciones de 250 cm^3. Las fracciones 9 a 25 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 6,3 g de 1-{(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil}-3-[(3,5-difluoro fenil)metilsulfonil-metilen]acetidina, isómero forma A, bajo la forma de un merengue blanco.

La mezcla de los dos diastereoisómeros (formas A) 1-{(R*)-[4-(clorometil)fenil](4-clorofenil)metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metilen]acetidin-3-ol, y 1-{(R*) -[4-(clorometil)fenil](4-clorofenil)metil}-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)metil-sulfonil-metil)] acetidin-3-ol, puede ser preparada de la manera siguiente: A una solución de 0,20 g de una mezcla de 2 diastereoisómeros (formas A) 1-{(R*)-(4-cloro fenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidin-3-ol, y 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil}-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidin-3-ol, en 10 cm^3 de diclorometano, se agregan 6 cm^3 de cloruro de tionilo. Después de 20 horas de agitación a 20°C, se agrega a la mezcla de reacción 5 cm^3 de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego se agita durante 15 minutos. La mezcla es decantada, la fase orgánica lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, luego concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,04-0,06 mm, diámetro 1,0 cm, altura 20 cm), bajo una presión de 0,2 bar de argón eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (75/25 en volumen) y recolectando fracciones de

20 cm^3. Las fracciones 4 a 7 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 0,17 g de la mezcla de 2 diastereo isoméros (formas A) 1-{(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidin-3-ol y 1-{(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-cloro fenil)metil}-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidin-3-ol, bajo la forma de un merengue blanco.

La mezcla de 2 diastereoisómeros (formas A) 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidin-3-ol y 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil}-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidin-3-ol, puede ser preparada de la manera siguiente: A una solución mantenida bajo argón y enfriada a –30°C de 0,58 g de la mezcla de 2 diastereo isoméros (formas A) 3-acetoxi-1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidina, 3-acetoxi-1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidina, en 10 cm^3 de tolueno anhidro, se agregan 1,6 cm^3 de una solución 1,5M en el tolueno de hidruro de diisobutilalumnio. Después de 15 minutos de agitación a –30°C, se agrega nuevamente 1,0 cm^3 de esa misma solución de hidruro, luego se deja que la mezcla esté a 0°C. Después de 30 minutos de agitación, la mezcla agitada es adicionada con 3 cm^3 de agua y 6 cm^3 de hidróxido de sodio 1N y luego extraído por 25 cm^3 de diclorometano. La fase orgánica es lavada con 5 cm^3 de agua, 5 cm^3 de salmuera, luego secada sobre sulfato de magnesia y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel se sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 1,2 cm, altura 30 cm), bajo una presión de 0,1 bar de argón eluyendo con una mezcla ciclohexano y acetato de etilo (50/50 en volumen) y recolectando fracciones de 30 cm^3. Las fracciones 4 a 12 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 0,42 g de

mezcla de 2 diastereoisómeros (formas A) 1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(R)-(3,5-difluorofenil) metilsulfonil-metil)]acetidin-3-ol y 1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(hidroximetilfenil]metil]-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidin-3-ol, bajo la forma de una laca blanca.

La mezcla de los 2 diastereoisómeros (formas A) 3-acetoxi-1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidina, y 3-acetoxi-1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-3-[(S)-(3,5-difluorofenil) metilsulfonil-metil)]acetidina, puede ser preparada de la manera siguiente: A una solución enfriada a –60°C de 1,0 g de (3,5-difluorobencil)metilsulfona en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, se agregan bajo argón durante 5 minutos, 3 cm^3 de una solución 1,6N de n-butillitio en hexano. Después de 1 hora de agitación a –60°C luego 30 minutos a –30°C, se agregan gota a gota a dicha mezcla una solución anteriormente enfriada a –60°C de 1,45 g de 1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]acetidin-3-ona, isómero forma A en 15 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de 30 minutos de agitación a –60°C, y luego 30 minutos a –30°C, se agregan 0,43 cm^3 de cloruro de acetilo, después se mantiene la mezcla de reacción a 0°C. Se agrega enseguida al medio con agitación 40°cm^3 de agua y 40 cm^3 de diclorometano, después se deja a temperatura ambiente y se deja decantar. La fase orgánica se lava con 20 cm^3 de agua, luego es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílic (granulometría 0,040-0,063 mm, diámetro 3 cm, altura 30 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (75/25 en volumen) y recolectando fracciones de 30 cm^3. Las fracciones 21 a 35 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 1,28 g de mezcla de 2 diastereoisómeros (formas A) 3-acetoxi-1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-3-[(R)-(3,5-

difluorofenil)metilsulfonil-metil)] acetidina y 3-acetoxi-1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil)]acetidina, bajo la forma de un merengue crema.

La 1-(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}acetidin-ona, isómero forma A, puede ser preparada de la manera siguiente: A una solución enfriada a –60°C de 0,55 cm^3 de cloruro de oxalilo, en 5 cm^3 de diclorometano, se agregan durante 10 minutos 0,90 cm^3 de dimetilsulfóxido. Después de 30 minutos de agitación a -60°C, se agrega durante 15 minutos a la mezcla una solución de 1,75 g de 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}acetidin-3-ol, isómero forma A en 20 cm^3 de diclorometano. Después de 3 horas de agitación a –60°C, se agregan 2,70 cm^3 de trietilamina después se mantenga la mezcla de reacción a 0°C. Se agregan después 20 cm^3 de agua, se agita y después se decanta. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra por secado a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite naranja obtenido es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 2 cm, altura 30 cm), bajo una presión de 0,5 bar de argón eluyendo con una mezcla ciclohexano y acetato de etilo (75/25 en volumen) y recolectando fracciones de 30 cm^3. Las fracciones 2 a 15 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 1,45 g de 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}acetidin-3-ona, isoméro forma A, bajo la forma de un merengue amarillo.

El 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}acetidin-3-ol, isómero forma A, puede ser preparado de la manera siguiente: A una suspensión de 2,0 g de (+)-4-[(R*)-amino-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, en 30 cm^3 de etanol, se agregan 0,605 g de hidrogenocarbonato de sodio, después 0,60 cm^3 de epibrom hidrina. Después de 20 horas de agitación a 60°C, la mezcla de reacción se

concentra por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 3 cm, altura 35 cm), eluyendo bajo presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volumen para las fracciones 6 a 10, después 60/40 para las fracciones 18 a 27, después 50/50) y recolectando fracciones de 60 cm^3. Las fracciones 15 a 40 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es retomado con 30 cm^3 de etanol, luego se le agregan 0,20 g de hidrogenocarbonato de sodio y de 0,2 cm^3 de epibrohidrina. Después de 48 horas de agitación a 20°C luego 24 horas a 35°C, la mezcla es filtrada, y el filtrado es concentrado por secado a 60°C bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 1,76 g 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}acetidin-3-ol, isómero forma A, bajo la forma de un sólido pastoso.

El (+)-4-[(R*)-amino-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo puede ser preparado de la manera siguiente: A una solución de 9,2 g de 4-[(RS)-amino-(4-clorofenil) metil]benzoato de metilo en 10 cm^3 de metanol, se agregan 2,51 g de ácido D-(-)-tartárico. La solución es concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El merengue crema obtenido se disuelve en 50 cm^3 de etanol que contienen 5% de agua y la solución resultante se deja cristalizar durante 20 horas a 20°C. Los cristales son filtrados, lavados con etanol a 5% de agua, esorados, y luego secados bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 3,4 g de cristales blancos que se nombrarán "cristales A" [y que se conservan para la preparación posterior del segundo enantiómero (-)-4-[(R*)-amino-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo)]. Los licores madres son concentrados por secado, y se obtiene un merengue blanco (8,1 g) que se disuelven en 100 cm^3 de acetato de etilo. La solución obtenida es adicionada con 50 cm^3 de hidróxido de sodio 1N, agitada, decantada. La fase orgánica es lavada con 50 cm^3 de agua, luego secada sobre sulfato de

magnesio, y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene un sólido amarillo, que se disuelve en 100 cm^3 de metanol. La solución obtenida es adicionada con 1,85 g de ácido L-(+)-tartárico y la solución resultante es concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene un merengue crema que, una vez disuelto en 27 cm^3 de etanol a 4% de agua, se deja cristalizar durante 20 horas a 20°C. Los cristales son filtrados, lavados con etanol a 4% de agua, esorados, y luego secados bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 3,4 g de cristales de L-(+)-tartrato de (+)-4-[(R*)-amino-(4-clorofenil)metil] benzoato de metilo, que se recristaliza en 60 cm^3 de etanol a 5% de agua. Después del esorado, y después del secado, se obtiene 2,78 g de cristales blancos que se disuelven en 50 cm^3 de acetato de etilo. La solución obtenida es adicionada con 100 cm^3 1N, agitada, decantada. La fase orgánica es lavada con 50 cm^3 de agua, luego secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 2,1 g de (+)-4-[(R*)-amino-(4-clorofenil)metil] benzoato de metilo, bajo la forma de un sólido blanco.

El 4-[(RS)- amino-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo puede ser preparado de la manera siguiente: A una suspensión de 16,3 g de 4-[(RS)-ftalimido-(4-clorofenil) metil]benzoato de metilo en 200 cm^3 de metanol, se agregan 3,9 cm^3 de hidrato de hidrazina. Después de 5 horas de agitación a la temperatura de reflujo y luego a 20 horas a 20°C, la mezcla de reacción es filtrada, el filtrato es concentrado por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es retomado por una mezcla de 200 cm^3 de agua y 200 cm^3 de acetato de etilo. Después de 15 minutos de agitación, la suspensión resultante es filtrada, el filtrato decantado en un decantador, y la fase orgánica es lavada con 50 cm^3 de agua, secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 8,4 g de 4-[(RS)-amino-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, bajo la forma de un aceite amarillo pálido.

El 4-[(RS)-ftalamido-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, puede ser preparado de la manera siguiente: A una solución de 11,6 g de 4-[(RS)-bromo-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, en 70 cm^3 de N,N-dimetilformamida, se agregan 12,6 g de ftalimida de potasio. Después de 3 horas de agitación a la temperatura de reflujo; la mezcla de reacción es enfriada a 20°C y luego se le adicionan 300 cm^3 de acetato de etilo y 300 cm^3 de agua. Después de agitar, la mezcla es decantada, la fase acuosa reextraída 2 veces con 100 cm^3 de acetato de etilo, las fases orgánicas unidas son lavadas 2 veces con 400 cm^3 de agua, y después secadas sobre sulfato de magnesio, y concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 16,3 g de 4-[(RS)-ftalamido-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, bajo la forma de un sólido amarillo pastoso.

El 4-[(RS)-bromo-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, puede ser preparado de la manera siguiente: A una solución de 17,4 g 4-[(RS)-(4-clorofenil)(hidroxi) metil]benzoato de metilo en 200 cm^3 de acetonitrilo, se agregan 10,18 g NN'-carbonildiimidazol, y 54,3 cm^3 de bromuro de alilo. Después de 30 minutos de agitación a 20°C, la mezcla de reacción es llevada a reflujo durante 2 horas, agitada durante 20 horas a 20°C y concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). La mezcla, es retomada en diclorometano, es cromatografiada sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 7 cm, altura 30 cm), bajo una presión de 0,5 bar de argón eluyendo con diclorometano, y recolectando fracciones de 500 cm^3. Las fracciones 3 a 6 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 11,6 g de 4-[(RS)-bromo-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, bajo la forma de un aceite que será utilizado en la etapa siguiente.

El 4-[(RS)-(4-clorofenil)(hidroxi)metil]benzoato de metilo puede ser preparado de la manera siguiente: A una suspensión de 2,75 g de 4-(4-clorobenzoil)benzoato de metilo, en 200 cm^3 de metanol a 20°C, se agregan lentamente pequeñas fracciones de 1,21 g de borohidruro de sodio (se produce un calentamiento del medio hasta 50°C). Después de 20 horas de agitación a 20°C, la mezcla de reacción se concentra a volumen reducido y luego se le adicionan 150 cm^3 de diclorometano y mientras se agita se agregan 100 cm^3 de ácido clorhídrico 0,5N. Después de la decantación, la fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 2,5 g de 4-[(RS)- (4-clorofenil)(hidroxi)metil]benzoato de metilo, bajo la forma de un aceite incoloro que cristaliza lentamente a 20°C, y que será utilizado en la etapa siguiente.

El 4-(4-clorobenzoilo)benzoato de metilo, puede ser preparado a la manera siguiente: A una solución enfriada a –22°C de 19,3 g de cloruro de ácido tereftálico monometiléster en 200 cm^3 de tetrahidrofurano, se agregan bajo argón 27,4 cm^3 de tri-n-butilfosfina. Después de 20 minutos de agitación a –22°C, se agrega manteniendo esta temperatura, una solución de bromuro de 4-clorofenil magnesio (preparada a partir de 19,15 g de bromo-4-clorobenzeno, de 2,43 g de magnesio y un cristal de yodo en 100 cm^3 de oxido de dietilo a reflujo). Después de 30 minutos de agitación a –22°C, se agregan lentamente 150 cm^3 de ácido clorhídrico 1N, se deja la mezcla a 20°C y luego se diluye el medio con 200 cm^3 de óxido de dietilo. La suspensión blanca obtenida se filtra, el sólido es lavado 2 veces con 50 cm^3 de agua, luego 2 veces con 50 cm^3 de óxido de dietilo. Se obtiene después del esorado y después del secado bajo presión reducida (2,7 kPa), 16,2 g de 4-(4-clorobenzoil)benzoato de metilo, bajo la forma de un sólido blanco fundiente a 170°C.

Ejemplo 4

La mezcla de 2 diastereoisómeros forma B 1-[4-[(R*)-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluoro fenil)-metilsulfonil-metil-(R)]acetidin-1-il}metil]benzil]pirrolidina, y 1-[4-[(R*)-(4-cloro fenil)-{3-[(3,5-difluoro-fenil)-metilsulfonil-metil- (S)]acetidin-1-il}metil]benzil] pirroli dina puede ser preparada como se describe en el Ejemplo 3, a partir de 50 mg de (+)-1-[4-(R*)-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metil-sulfonil-metilen-(R)]acetidin-1-il}metil]benzil]pirrolidina, isómero forma B, de 1,5 cm^3 de etanol, de 1,5 cm^3 de diclorometano, y de 18 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 8 horas a 50°C y luego a 48 horas a 20°C. Se obtienen 50 mg de la mezcla de los 2 diastereoisómeros formas B 1-[4-[(R*)-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metil sulfonil-metil-(R)]acetidin-1-il}metil]benzil]pirrolidina, y 1-[4-[(R*)-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(S)]acetidin-1-il}metil]benzil]pirrolidina, bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm). Se observa una mezcla de diastereoisómeros 60/49, *1,79 (mt : 4H); de 2,45 a 2,60 (mt : 5H); 2,67 (s : 3H); de 3,10 a 3,30 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,57 y 3,60 (2s : 2H en total); 3,65 (t mayor, J = 7,5 Hzz : 1H); 4,26 y 4,30 (2s : 2H en total); 6,84 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6,96 (mt : 2H); de 7,25 a 7,40 (mt : 8H).

La (+)-1-[4-(R*)-(4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metilen]acetidin-1-il}metil)benzil]pirrolidina, isómero forma B puede ser preparada de la manera descrita en el ejemplo 3, a partir de 0,50 g de 1-{(R*)-[4-(clorometil)fenil]- (4-clorofenil)metil}-3-[(3,5-difluorofenil)(metil-sulfonil)metilen]acetidin, isómero B, 5 mg de yoduro de sodio, 15 cm^3 de diclorometano, y 0,190 g de pirrolidina. El producto bruto es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 1,5 cm, altura 20 cm), bajo una presión de 0,1 bar de argón eluyendo con diclorometano y luego con una mezcla diclorometano y metanol (95/5 en volumen) y recolectando fracciones de 25 cm^3. Las fracciones 20 a 40 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión

reducida (2,7 kPa). Se obtienen 0,28 g de (+)-1-[4-(R*)-(4-clorofenil)-[3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metilen]acetidin-1-il]metil)benzil]pirrolidina, isómero forma B, bajo la forma de un merengue blanco. $[a]^{20}$365nm = +26,8° +/- 0,8 (c = 0,5%; diclorometano) [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,50 (mt : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,57 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 y 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 a 7,40 (mt : 8H)].

La 1-[(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metilen]acetidina, isómero forma B, puede ser preparada de la forma descrita en el ejemplo 3, a partir de 7,3 de la mezcla de 2 diastereoisómeros forma B 1-[(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil] acetidin–ol y 1-[(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(S)-(3,5-difluorofenil) metilsulfonil)metil] acetidin-3-ol de 8,2 g de 4-dimetilaminopiridina, de 150 cm^3 de diclorometano, y 3,2 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo. El producto bruto es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,04-0,06 mm, diámetro 3 cm, altura 30 cm), bajo una presión de 0,2 bar de argón eluyendo con diclorometano y recolectando fracciones de 100 cm^3. Las fracciones 15 a 30 son unidas y luego concentrada por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 2,50 g de 1-[(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluoro fenilmetil-sulfonil)metilen]acetidina, isómero forma B, bajo la forma de un merengue blanco.

La mezcla de los 2 diastereoisómeros formas B 1-[(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil)metil)] acetidin-3-ol, y 1-[(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)metilsulfonil)metil)] acetidin-3-ol, puede ser preparada de la forma descrita en el ejemplo 3, a partir de 11,0 g de la mezcla de los 2diastereoisómeros formas B 1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-hidroximetil)fenil]metil]-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil)]acetidin-3-ol y 1-

{(R*)-(4-clorofenil)[4-hidroximetil)fenil]metil}-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil) metil)]acetidin-3-ol, de 250 cm^3 de diclorometano, y 3,1 cm^3 de cloruro de tionilo. El producto bruto es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,04-0,06 mm, diámetro 3 cm, altura 30 cm), bajo una presión de 0,2 bar de argón eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volumen) y recolectando fracciones de 50 cm^3. Las fracciones 9 a 25 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 7,3 g de la mezcla de los 2 diastereoisómeros formas B 1-{(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil)] acetidin-3-ol, y 1-{(R*)-[4-(clorometil)fenil]-(4-clorofenil)metil}-3-[(S)-(3,5-difluoro fenil)(metilsulfonil)metil)] acetidin-3-ol, bajo la forma de un merengue blanco.

La mezcla de los 2 diastereoisómeros formas B 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil)]acetidin-3-ol y 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)(metil sulfonil)metil)]acetidin-3-ol, puede ser preparada de la manera descrita en el ejemplo 3, a partir de 18,0 g de la mezcla de los 3 diastereoisómeros formas B 3-acetoxi-1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}-3-[(R)-(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil)metil)]acetidina, y 3-acetoxi-1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil) fenil]metil}-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]acetidina, 150 cm^3 de tolueno anhidro, y 100 cm^3 de una solución al 20% en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio. El producto bruto es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 3 cm, altura 30 cm), bajo una presión de 0,1 bar de argón eluyendo con una mezcla ciclohexano y acetato de etilo (50/50 en volumen) y recolectando fracciones de 50 cm3. Las fracciones 15 a 30 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). se obtienen 11,0 g de la mezcla de los 2 diastereoisómeros formas B 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil}-3-[(R)-(3,5-

difluorofenil)(metilsulfonil)metil] acetidin-3-ol y 1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(hidroximetil)fenil]metil]-3-[(S)-(3,5-difluoro fenil)(metilsulfonil)metil]acetidin-3-ol, bajo la forma de un merengue blanco.

La mezcla de los 2 diastereoisómeros formas B 3-acetoxi-1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]acetidina, y 3-acetoxi-1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-3-[(R)-(3,5-difluoro fenil)(metilsulfonil)metil]acetidina, puede ser preparada de la forma descrita en el ejemplo 3, a partir de 11,2 g de (3,5-difluorobencil)metilsufona, 350 cm^3 de tetra hidrofurano, 34 cm^3 de una solución 1,6 N de n-butilitio en hexano,, de 11,2 g de 1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}acetidin-3-ona, isómero forma B, y 5,5 cm^3 de cloruro de acetilo. El producto bruto es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 4 cm, altura 40 cm), eluyendo con una mezcla ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volumen) y recolectando fracciones de 100 cm^3. Las fracciones 10 a 30 son unidas y luego concentradas por secada bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 21 g de un merengue crema a un impuro que se lleva a cromatografía sobre una columna de gel de sólice (granulometría 0,06-0,200 mm, diámetro 4 cm, altura 40 cm), eluyendo con diclorometano y recolectando fracciones de 100 cm^3. Las fracciones 11 a 30 son unidas y luego concentradas por secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 20,0 g de la mezcla de los 2 diastereoisómeros formas B 3-acetoxi-1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-3-[(R)-(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]acetidina, y 3-acetoxi-1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxi carbonil)fenil]metil]-3-[(S)-(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]acetidina, bajo la forma de un merengue blanco.

La 1-[(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}azetidin-3-ona, isómero forma B, se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de

8.7 cm^3 de cloruro de oxalilo, 350 cm^3 de diclorometano, 14.2 cm^3 de dimetilsulfóxido, 29.0 g de 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]-metil}azetidin-3-ol, isómero forma B y 43 cm^3 de trietilamina. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, diámetro 4 cm, altura 40 cm), eluyendo con diclorometano y recogiendo fracciones de 250 cm^3. Se reúne y luego se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa), las fracciones 7 a 25. Se obtiene 15.5 g de 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]metil}azetidin-3-ona, isómero forma B bajo la forma de un aceite color naranja.

El 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]-metil}azetidin-3-ol, isómero forma B, se puede preparar tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de 25.5 g de (-)-4-[1-(R*)-amino-1-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, 250 cm^3 de etanol, 7.9 g de hidrógenocarbonato de sodio, y 7.7 cm^3 de epibromidrina. Se obtiene 29 g de 1-{(R*)-(4-clorofenil)[4-(metoxicarbonil)fenil]-metil}azetidin-3-ol, isómero forma B, bajo la forma de un aceite color amarillo.

El (-)-4-[(R*)-amino-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, se puede preparar efectuando 2 nuevas cristalizaciones sucesivas de los cristales blancos (3.4 g) llamados "cristales A" del ejemplo 3, en 68 cm^3 de etanol al 5% de agua al reflujo. Se filtra, se escurre luego se seca, bajo presión reducida (2.7 kPa), los cristales obtenidos. Se obtiene 2.2 g de D-(-)-tartrato de (-)-4-[(R*)-amino-(4-clorofenil)metil]benzoato de metilo, bajo la forma de cristales blancos que se disuelve en 50 cm^3 de acetato de etilo. A la solución obtenida se le agrega 50 cm^3 de hidróxido de sodio 1N, se agita, luego se decanta. Se lava la fase orgánica con 50 cm^3 de agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 1.9 g de (-)-4-[(R*)-amino-(4-

331

clorofenil)metil]benzoato de metilo, bajo la forma de un sólido blanco. [a]20° C, 365 nm = - 58.1° +/- (c = 0.5 %).

Ejemplo 5

La 1-[bis-(tien-2-il)-metil]-3-[(RS)-(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]azetidina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de 0.10 g de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]-3-[(3.5-difluorofenil)-metileno]azetidina, 2 cm^3 de metanol, 2 cm^3 diclorometano, y 25 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 3 horas a 20° C. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 7 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.1 bar de argón con diclorurometano y recogiendo fracciones de 4 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 2 a 5. Se obtiene 82 mg de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]-3-[(RS)-(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]azetidina, bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$ δ en ppm) : de 2.60 a 2.70 (mt : 1H); 2.66 (s : 3H); 3.31 (mt : 2H); 3.40 (mt : 1H); 3.73 (t ancho, J = 7.5 Hz); 4.27 (d, J = 11 Hz : 1H), 4.92 (s : 1H); 6.83 (tt, J =9 y 2.5 Hz : 1H) de 6.85 a 7.00 (mt : 6H); 7.21 (mt : 2H)].

La 1-[bis-(tien-2-il)-metil]-3-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno]azetidina se puede preparar operando según el modo operativo descrito en el ejemplo 6 a partir de 2.2 g de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]-3-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-3-ol, 0.64 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo, 2.3 g de 4-dimetilaminopiridina y 75 cm^3 de diclorometano, se obtiene, después de purificación mediante cromatografía y cristalización en el óxido de diisopropilo, 1.3 g de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]-3-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno]azetidina, bajo la forma de cristales blancos que se derriten a 165° C.

332

La 1-[bis-(tien-2-il)-metil]-3-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-3-ol, se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución enfriada a -60° C de 1.3 g de (3.5-difluorobencil)metilsulfona en 20 cm^3 de tetrahidrofurano, se agrega bajo argón en 10 minutos 4 cm^3 de n-butillitio a 1.6 N en el hexano después de agitar durante 45 minutos a –70° C, se filtra en 10 minutos una solución de 1.5 g de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]azetidin-3-ona en 20cm^3 de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 3 horas a –70° C, se deja regresar a temperatura normal la mezcla de reacción, luego se agrega 10 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se decanta la mezcla, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra la misma luego se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se retoma el residuo con 20 cm^3 de una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (60/40 en volúmenes), se filtra la suspensión obtenida, se escurre el sólido, luego se seca al aire. Se obtiene 2.2 g de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]-3-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-3-ol, bajo la forma de cristales blancos que se derriten a 145° C.

La 1-[bis-(tien-2-il)-metil]azetidin-3-ona se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 1 (método 2) a partir de 4 g de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]azetidin-3-ol, 2.6 cm^3 de dimetilsulfóxido, 7.7 cm^3 de trietilamina, 7.7 cm^3 de cloruro de oxalilo, y 100 cm^3 de diclorometano. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, diámetro 3 cm, altura 30 cm) utilizando como eluyente una mezcla ciclohexano con acetato de etilo (1/1 en volúmenes). Se evapora en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones obtenidas. Se obtiene 3.2 g de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]azetidin-3-ona, bajo la forma de cristales color crema que se derriten a 70° C.

El 1-[bis-(tien-2-il)-metil]azetidin-3-ol, se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de 6 g de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]amina, 2.5 cm^3 de epibromidrina, 2.6 g de bicarbonato de sodio y 50 cm^3 de etanol. Se obtiene 4 g d 1-[bis-(tien-2-il)-metil]azetidin-3-ol, bajo la forma de cristales color beige que se derriten a 115° C.

La 1-[bis-(tien-2-il)-metil]amina, se puede prepara de la siguiente manera: a una suspensión enfriada con argón a 10° C de bromuro de tien-2-il-magnesiano (preparada a partir de 1.29 g de magnesio y 3.22 cm^3 de 2-bromotiofeno en 75 cm^3 de oxido de dietilo), se filtra gota por gota una solución de 5 cm^3 de tiofen-2-il-carbonitrilo en 50 cm^3 de oxido de dietilo. Después de 1 hora y 30 minutos de reflujo, se enfría el medio de reacción a 5° C luego se filtra gota por gota 20 cm^3 de metanol, se filtra la suspensión, se lava el sólido con metanol. El filtrado obtenido es una solución color café. Bajo argón, se agrega a esta solución 2.45 g de borohidruro de sodio, en varias fracciones. Se agita la mezcla a temperatura ambiental durante 16 horas, luego se diluye con el etilo acetato y se agrega lentamente agua. Se extrae la fase orgánica, se lava la misma con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a 55° C. Se obtiene un aceite color café, el cual cromatografía sobre columna de gel de sílice (granulometría 0.2-0.063 mm, diámetro 8 cm, altura 25 cm) y se eluye con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (90/10 luego 85/15 en volúmenes). Se reúne y se evapora en seca bajo presión reducida (7 kPa) las fracciones 21 a 30. Se obtiene 11 g de 1-[bis-(tien-2-il)-metil]amina, bajo la forma de un sólido cristalizado.

Ejemplo 6

La 1-[bis-(p-tolil)metil]-3-[(RS)-metilsulfonil-fenil-metil]azetidina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de 0.10 g de 1-[bis-(p-tolil)metil]-3-metilsulfonil-fenil-metileno)azetidina, 2 cm^3 de metanol, 2 cm^3 diclorometano, y 25 mg de hidroboruro de sodio. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 7 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.1 bar de argón con diclorometano y recogiendo fracciones de 4 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 5 a 10. Se obtiene 35 mg de 1-[bis-(p-tolil)metil]-3-[(RS)-metilsulfonil-fenil-metil]azetidina, bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2.24 (s : 3H) 2.27 (s : 3H); 2.53 (t, J = 7.5 Hz : 1H); 2.58 (s : 3H); 3.19 (mt : 2H); 3.49 (mt : 1H); 3.69 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 4.22 (s : 1H); 4.28 (d, J = 11.5 Hz : 1H), 6.95 a 7.45 (mts : 13H)].

La 1-[bis-(p-tolil)metil]-3-(metilsulfonil-fenil-metileno)azetidina, se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 0.48 g de 1-[bis-(p-tolil)metil]-3-[metilsulfonil-fenil-metil-(RS)]azetidin-3-ol en 25 cm^3 de diclorometano anhídrido, se agrega 0.125 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo, luego mediante pequeñas fracciones 0.465 g de 4-dimetilaminopiridina. Después de agitar durante 20 horas a 20° C, se lava la mezcla de reacción dos veces con 80 cm^3 de agua, con 80 cm^3 de salmuera, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, luego se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.040-0.063 mm, altura 17 cm, diámetro 3.2 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 40 cm^3). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 5 a 8. Se agita el residuo con óxido de diisopropilo, se filtra, se escurre luego se seca el sólido bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 0.25 g de 1-

[bis-(p-tolil)metil]-3-(metilsulfonil-fenil-metileno)azetidina, bajo la forma de un sólido blanco [Espectro R.M.N. en DMSO-d6, T = 300K, δ en ppm (250 MHz): 2.23 (6H, 2 Ph-CH_3), 2.98 (3H, s, SCH_3), 3.76 (2H, s, NCH_2), 4.20 (2H, s, NCH_2), 5.55 (1H, s, NCH), 7.10 (4H, d, J = 7Hz, 4 CH arom.), 7.32 (4H, d, J = 7Hz, 4 CH arom), 7.43 (5H, s, Fenilo)].

El 1-[bis-(p-tolil)metil]-3-[(metilsulfonil)-fenil-metil-(RS)]azetidin-3-ol, se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 0.59 g de bromo(bis-p-tolil)metano, en 20cm^3 de acetonitrilo, se agrega 0.6 g de clorhidrato de 3-[(metilsulfonil)(fenil)metil-(RS)]azetidin-3-ol, luego 0.3 g de carbonato de potasio. Después de calentar durante 1 hora y 15 minutos a la temperatura del reflujo, se enfría a 20° C y se filtra la mezcla de reacción. Se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) el filtrado y se cromatografía el residuo sobre columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, diámetro 4 cm y altura 16), eluyendo con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 50 cm^3. Se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 8 a 13. Se obtiene 0.48 g de 1-[bis-(p-tolil)metil]-3-[(metilsulfonil)(fenil)metil-(RS)]azetidin-3-ol, bajo la forma de un sólido blanco.

El bromo (bis-p-tolil)metano se puede preparar según el modo operativo descrito por BACHMANN W.E., J.Am. Chem.Soc., 2135, (1993).

El clorhidrato de 3-[(metilsulfonil)-fenil-metil-(RS)]azetidin-3-ol, se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 2.62 g de 3-[(metilsulfonil)(fenil)metil-(RS)]-1-(viniloxicarbonil)azetidin-3-ol en 12.6 cm^3 de dioxano, se agrega 12.6 cm^3 de una solución 6.2N de ácido clorhídrico en el dioxano. Después de agitar durante 20 horas a 20° C se concentra en seco la

mezcla a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPa). Se retoma el residuo con 25 cm^3 de etanol, llevado al reflujo durante 1 hora, luego se deja enfriar a 20° C y se filtra. Se enjuaga el sólido con óxido de dietilo, luego se escurre y se seca el mismo bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 1.89 de clorhidrato de 3-[(metilsulfonil)-fenil-metil-(RS)]azetidin-3-ol, bajo la forma de cristales blancos.

El 3-[(metilsulfonil)(fenil)metil-(RS)]-1-(viniloxicarbonil)azetidin-3-ol, se puede preparar operando de la siguiente manera: a una mezcla enfriada a +5° C de 3.92 g de 1-benzhidril-3-[(metilsulfonil)(fenil)metil-(RS)]azetidin-3-ol, en 500 cm^3 de diclorometano anhidro, se filtra gota por gota una solución de 0.99 cm^3 de cloroformiato de vinilo en 4 cm^3 de diclorometano anhidro. Después de agitar durante 48 horas a 20° C, se concentra en seco bajo presión reducida (2.7kPa) la mezcla de reacción. Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, altura 15.5 cm, diámetro 5.6 cm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 50 cm^3. Se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 17 a 36. Se obtiene 0.9 g de 3-[(metilsulfonil)(fenil)metil-(RS)]-1-(viniloxicarbonil)azetidin-3-ol, bajo la forma de un sólido blanco.

El 1-benzhidril-3[(metilsulfonil)(fenil)metil-(RS)]azetidin-3-ol, se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 1 (método 1), a partir de 47 cm^3 de diisopropilamina, 205.6 cm^3 de solución n-butillitio 1.6M en el hexano 2.2 litros de tetrahidrofurano, 50 g de bencil-metilsulfona y 69.6 g de 1-benzhidril-azetidin-3-ol. Se obtiene 94.3 g de 1-benzhidril-3[(metilsulfonil)(fenil)metil-(RS)]azetidin-3-ol, bajo la forma de cristales blancos.

Ejemplo 7

La 1-[bis-(3-fluorofenil)metil]-3(RS)-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]azetidina, se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de 0.10 g de 1-[bis-(3-fluorofenil)metil]-3(RS)-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno]azetidina, 2 cm^3 de metanol, 2 cm^3 diclorurometano, y 20 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 48 horas a 20° C Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 7 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.1 bar de argón con diclorurometano y recogiendo fracciones de 4 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 3 a 7. Se obtiene 95 mg de 1-[bis-(3-fluorofenil)metil]-3(RS)-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]azetidina, bajo la forma de cristales blancos [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2.57 (t, J = 7.5 Hz : 1H); 2.66 (s : 3H); de 3.15 a 3.30 (mt : 2H); 3.30 a 3.50 (mt : 1H); 3.66 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 4.27 (d, J = 11.5 Hz : 1H), 4.28 (s : 1H); de 6.75 a 7.35 mt : 11H)].

La 1-[bis-(3-fluorofenil)metil]-3-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno]azetidina, se puede preparar tal y como se describe en el ejemplo 6, a partir de 1.15 g de 1-[bis-(3-fluorofenil)metil]-3-[(3.5-difluorofenil)metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-3-ol, 30 cm^3 de diclorurometano 0.264 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo, y 0.98 g de 4-dimetilaminopiridina. Se obtiene después de cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 25 cm, diámetro 2.8 cm), bajo una presión de 1 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (15/85 en volúmenes) como eluyente y recogiendo fracciones de 60 cm^3, 0.55 g de 1-[bis-(3-fluorofenil)metil]-3-[(3.5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]azetidina, bajo la forma de un sólido blanco que se derrite a 178° C.

El 1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3.5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil-(RS)]azetidin-3-ol, se puede preparar operando de la siguiente manera: a una mezcla enfriada a –60° C de diisopropilamina con 10 cm^3 de tetrahidrofurano, se filtra en 10 minutos 3.65 cm^3 de una solución 1.6M de n-butillitio en el hexano, se agita durante 10 minutos a -30° C luego se enfría a –70° C. Luego se agrega en 20 minutos una solución de 1.2 g de (3.5-difluorobencil)metilsulfona en 30 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 30 minutos a –70° C, se agrega a la mezcla en un tiempo de 30 minutos una solución de 1.5 g de 1-[bis-(3-fluorofenil)metil]azetidin-3-ona en 10 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 2 horas a –70° C, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiental, luego se le agrega 20 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 100 cm^3 de diclorometano. Se decanta la mezcla, se lava con agua la fase orgánica, luego se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 30 cm, diámetro 3.2 cm), eluyendo bajo una presión de 1 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (20/80 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 60 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 9 a 20. Se obtiene 1.95 g de 1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3.5-difluorofenil)(metilsulfonil)-metil-(RS)]azetidin-3-ol, bajo la forma de un sólido blanco que se derrite a 170° C (descomposición).

La 1-[bis(3-fluorofenil)metil]azetidin-3-ona, se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 1 (método 2), a partir de 0.7 cm^3 de cloruro de oxalilo, 16 cm^3 de diclorometano, 1.12 cm^3 de dimetilsulfóxido, 2 g de 1-[bis(3-fluorofenil)metil]azetidin-3-ol, y 3.7 cm^3 de trietilamina. Se obtiene 1.55 g de 1-[bis(3-fluorofenil)metil]azetidin-3-ona, bajo la forma e un aceite que se cristaliza a 20° C.

339

El 1-[bis(3-fluorofenil)metil]azetidin-3-ol se puede preparar operando tal y como está descrito por KATRISTKY A.R. en J. Heterocycl. Chem, 31, 271 (1994), a partir de 4.9 g de [bis(3-fluorofenil)metil]amina y 1.78 cm^3 de epiclorhidrina.

La [bis(3-fluorofenil)metil]amina, se puede prepara de la siguiente manera: a una suspensión de 1.27 g de hidruro de litio y de aluminio en 80 cm^3 de tetrahidrofurano, se filtra bajo atmósfera de algodón en 30 minutos una solución de 5.17 g de 3,3'-difluorobenzofenona oxima en 30 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de agitar al reflujo durante 5 horas se agrega sucesivamente 1.3 cm^3 de agua, 1.3 cm^3 de sosa 4N, 2.6 cm^3 de agua luego 50 cm^3 de acetato de etilo. Después de secado sobre sulfato de magnesio y concentración en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), se obtiene 4.9 g de [bis(3-fluorofenil)metil]amina, bajo la forma de un aceite color amarillo.

La 3-3'-difluorobenzofenona oxima se puede preparar según el siguiente modo operativo: en una solución de 5.0 g de 3.3'- difluorobenzofenona en 10 cm^3 de etanol se filtra gota por gota una solución de 0.6 g de clorhidrato de hidroxilamina en 8 cm^3 de agua, luego se agrega en pequeñas fracciones 1.2 g de sosa en pastillas. La mezcla de reacción llevada al reflujo durante 10 minutos se enfría 20° C, luego se acidifica con 7.5 cm^3 de ácido clorhídrico 4N. Una vez triturado, el precipitado aceitoso obtenido se convierte en un sólido blanco que se filtra, se lava con agua y se seca a 35° C bajo presión reducida (2.7 kPA). Se obtiene 5.17 g de 3.3'-difluorobenzofenona oxima, bajo la forma d un sólido blanco.

Ejemplo 8

La 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-(RS)-{[3-azetidin-1-il-fenil]metilsulfonil-metil} azetidina, se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de 0.10 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(azetidin-1-il-fenil)metilsulfonil-metileno]azetidina, 2 cm^3 en metanol, en 2 cm^3 en diclorometano, y 30 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 24 horas a 20° C. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 7 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.1 bar de argón con diclorometano y recogiendo fracciones de 4 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 5 a 10. Se obtiene 20 mg 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-(RS)-{[3-azetidin-1-il-fenil]metilsulfonil-metil} azetidina, bajo la forma de una laca de color blanco hueso. [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2.39 (mt : 2H); de 2.50 a 2.65 (mt : 1H); 2.60 (s : 3H); 3.20 (mt : 2H); 3.47 (mt : 1H); 3.66 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 3.89 (t ancho, J = 7.5 Hz : 4H); 4.20 (d, J = 11 Hz : 1H); 4.26 (s : 1H); de 6.35 a 6.50 (mt : 2H); 6.67 (de ancho, J = 7.5 Hz : 1H); de 7.10 a 7.40 (mt : 9H)].

La 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3-azetidin-1-il-fenil)metilsulfonil-metileno]azetidina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 6, a partir de 0.83 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(azetidin-1-il-fenil)-metilsulfonil-metil-(RS)] azetidina-3-ol, de 20 cm^3 de diclorometano, 0.18 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo, y 0.75 g de 4-dimetilaminopirodina. Se obtiene 0.40 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(azetidin-1-il-fenil)-metilsulfonil-metileno]azetidina, bajo la forma de un merengue blanco.

El 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(azetidin-1-il-fenil)-metilsulfonil-metil-(RS)]azetidina-3-ol se puede prepara operando tal y como se describe en el ejemplo 5, a partir de 1.55 g de 1-(3-metilsulfonilmetil-fenil)azetidina, 5.2 g de solución 1.6M de n-butillitio en el hexano, 30 cm^3 tetrahidrofurano y 2.11 g de 1-[bis-(4-

clorofenil)metil]azetidin-3-ona. Se obtiene 0.83 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(azetidin-1-il-fenil)-metilsulfonil-metil-(RS)]azetidina-3-ol, bajo la forma de un sólido color ocre, que se derrite a 172 ° C.

La 1-(3-metilsulfonilmetil-fenil)azetidina se puede preparar operando de la siguiente manera: a una mezcla enfriada a 0° C de 10 cm^3 de agua, 5 cm^3 de ácido acético, 1.5 cm^3 de ácido sulfúrico 36N, y 6.15 g de oxona, se agrega una solución de 1.9 g de 1-(3-metilsulfonilmetil-fenil)azetidina en 10 cm^3 de etanol. Después de agitar durante 20 horas a 20° C, se le agrega a la mezcla de reacción 100 cm^3 de agua, 100 cm^3 de acetato de etilo, luego se neutraliza agitando con hidrógenocarbonato de sodio. Se decanta la mezcla obtenida, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, luego se filtra la misma y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 1.55 g de 1-[3-(metilsulfonilmetil)-fenil]azetidina, bajo la forma de una goma café claro.

La 1-[3-(metilsulfonilmetil)-fenil]azetidina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 4.6 g de 1-yodo-3-(metilsulfanilmetil)-benceno, en 60 cm^3 de tetrahidrofurano, se agrega bajo argón 2.57 g de tertbutilato de potasio, 0.64 g de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenil paladio, 1.49 g de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno, 0.12 g de yoduro de cobre, y 2.0 g de azetidina. Después de 3 horas de calentamiento a la temperatura del reflujo, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiental, se filtra sobre celita, lavando luego la misma con 150 cm^3 de acetato de etilo se acidifica el filtrado y el lavado reunidos con 120 cm^3 de ácido clorhídrico 1N, luego se decanta. Se adiciona a la fase acuosa 60 cm^3 de acetato de etilo, luego se alcaliniza la misma con hidrógenocarbonato de sodio y se decanta la mezcla. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra la misma y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel

342

de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 50 cm, diámetro 3.5 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (20/80 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 100 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 1 a 3. Se obtiene 1.9 g de 1-[3-(metilsulfanilmetil)-fenil]azetidina bajo la forma de un aceite.

El cloruro de 1.1'-bis-(difenilfosfino)ferrocenil paladio se puede preparar operando según Hayashi T. y coll., dans J. Am. Chem. Soc, 106, 158 (1984).

El 1-yodo-3-(metilsulfanilmetil)-benceno se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 25 g de bromuro de 3-yodobencilo en 80 cm^3 de N,N-dimetilformamida, se agrega 6.4 d de metiltiolato de sodio. Después de agitar durante 20 horas a 20° C, se agrega a la mezcla de reacción 250 cm^3 de agua, 200 cm^3 de acetato de etilo y luego se agita la misma y se decanta. Se lava la fase orgánica 4 veces con 200 cm^3 de agua, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra, luego se concentra en seco a 50° C, bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 22 g de 1-yodo-3-(metilsulfanilmetil)-benceno, bajo la forma de una goma.

Ejemplo 9

La mezcla de los 2 diastereoisómeros formas A 1-(R*)-{4-[(4-clorofenil)-{3-[(3.5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(R)]-3-imidazolil-azetidin-1-il}metil]bencil}-1H-imidazol con 1-(R*)-{4-[(4-clorofenil)-{3-[(3.5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(S)]-3-imidazolil-azetidin-1-il}metil]bencil}-1H-imidazol se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de 1-{(R'-[4-(clorometil)fenil]-4-clorofenil)metil}-3-[(3.5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]azetidina, isómero forma A, en 1 cm^3 de diclorurometano, se agrega 13.6 mg de imidazol. Después de

agitar durante 20 horas a 20° C, se cromatografía la mezcla de reacción directamente sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 7 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.1 bar de argón con una mezcla de diclorurometano con metanol (98/2 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 4 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 4 a 9. Se obtiene 20 mg de la mezcla de los dos diastereoisómeros formas A 1-(R*)-{4-[(4-clorofenil)-{3-[(3.5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(R)]-3-imidazolil-azetidin-1-il}metil]bencil}-1H-imidazol con 1-(R*)-{4-[(4-clorofenil)-{3-[(3.5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(S)]-3-imidazolil-azetidin-1-il}metil]bencil}-1H-imidazol bajo la forma de una laca blanca [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : se observa una mezcla de diastereoisómeros, * 2.64 (s : 3H); 3.42 (d, J = 8 Hz : 1H); 3.50 (d, J = 8 Hz : 1H); 3.75 (mt : 1H); 4.31 (d ancho, J : 8 Hz : 1H); 4.40 (s : 1H); 4.54 y 4.55 (2s : 2H en totalidad); 4.72 (s : 1H); 6.84 (mt : 2H); 6.87 (s : 1H); 6.95 (mt : 1H); 7.11 (s : 1H); de 7.20 a 7.40 (mt : 12H)].

Ejemplo 10

El (1-benzhidril-azetidin-3-il)-fenil-metanona O-metil oxima, mezcla de los 2 isómeros Z y E, se puede preparar operando de la siguiente manera: a una suspensión de 0.80 g de 1-benzhidril 3-benzoil azetidina en 30 cm^3 de etanol, se agrega 0.286 g de clorhidrato de O-metilhidroxilamina, y 0.32 g de acetato de sodio. Después de agitar durante 24 horas a la temperatura del reflujo, se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiental y se filtra la misma. El filtrado se concentra en seco a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPa). Se retoma el residuo con 100 cm^3 de diclorometano y se agrega a la solución 20 cm^3 de agua y de ácido clorhídrico 1N agitando hasta obtener un pH ácido. Se decanta la fase orgánica, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, luego se filtra y se

concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 36 cm, diámetro 3.8 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (95/5, 92/8 luego 80/20 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 30 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 8 a 14. Se obtiene 0.20 g de (1-benzhidril-azetidin-3-il)-fenil-metanona O-metil oxima, mezcla de los 2 isómeros Z y E, bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (250 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, d en ppm). Se observa una mezcla de isómero 65/35, * 2.68-3.02 y de 3.25 a 3.90 (mts : 5H en totalidad); 3.76 a 3.80 (2s : 3H en totalidad); 4.26 y 4.38 (2s : 1H en totalidad); de 7.10 a 7.50 (mt : 15H)]

La 1-benzhidril 3-benzoil azetidina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución enfriada a 0° C de 11.5 g de ácido (1-benzhidril-azetidin-3-il)carboxílico-N-metoxi-N-metilamida en 350 cm^3 de tetrahidrofurano, se filtra gota por gota bajo argón 112 cm^3 de una solución 1M de bromuro de fenil magnesiano en el tetrahidrofurano, luego se deja la mezcla volver a temperatura ambiental. Después de agitar durante 20 horas a 20° C, se le agrega a la mezcla de reacción 400 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego 250 cm^3 de acetato de etilo. Después de agitar, se decanta la mezcla, se vuelve a extraer la fase acuosa con 250 cm^3 de acetato de etilo, y se lava 2 veces con 250 cm^3 de agua las dos fases orgánicas, se seca las mismas sobre sulfato de magnesio, luego se filtra y se concentra en seco a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPa). Se agita el residuo con 50 cm^3 se óxido de diisopropilo, se filtra la suspensión, se escurre el sólido, luego se seca el mismo bajo presión reducida (2.7 kPa) se obtiene 9.76 g de 1-benzhidril 3-benzoil azetidina, bajo la forma de un sólido color crema.

El ácido (1-benzhidril-azetidin-3-il)carboxílico-N-metoxi-N-metilamida se puede preparar operando de la siguiente manera: a una suspensión de 4.0 g de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en 250 cm^3 de diclorometano, se agrega agitando 13.35 g de ácido (1-benzhidril-azetidin-3-il)carboxílico, y 1.0 g de hidrato de hidroxibenzotriazol. A esta mezcla colocada bajo argón y enfriada a + 5° C, se agrega 6.92 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil) 3-etilcarbodiimida y 8.8 cm^3 de N,N-diisopropiletilamina. Después de agitar durante 3 horas a +5° C, luego 20 horas a 20° C, se le agrega a la mezcla de reacción 200 cm^3 de agua, luego se decanta la misma. Se lava fase orgánica con 300 cm^3 de agua, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra, luego se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se agita el residuo con 100 cm^3 de óxido de diisopropilo, se filtra la suspensión y se escurre el sólido, luego se seca el mismo bajo presión reducida (2.7kPa). se obtiene 10.76 g de ácido (1-benzhidril-azetidin-3-il)carboxílico-N-metoxi-N-metilamida, bajo la forma de un sólido color crema.

El ácido (1-benzhidril-azetidin-3-il)carboxílico se puede preparar operando de la siguiente manera: a una suspensión enfriada a +5° C de 14 g de (1-benzhidril-azetidin-3-il)carbonitrilo en 140 cm^3 de 2-etoxietanol se filtra gota por gota una solución de 11 g de hidróxido de potasio de 9 cm^3 de agua luego se calienta la mezcla a 95° C. Después de agitar durante 16 horas a esta temperatura, se vierte lentamente la mezcla de reacción agitando sobre hielo, y se deja la misma a 0° C durante 68 horas, luego se concentra en seco a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPa). Se retoma el residuo con 400 cm^3 de agua, se acidifica la solución con ácido clorhídrico 6N hasta obtener un pH 4, luego se le agrega 400 cm^3 de acetato de etilo. Se filtra la suspensión resultante, se escurre el sólido, luego se seca el mismo a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 13.55 g de ácido (1-benzhidril-azetidin-3-il)carboxílico, bajo la forma de un sólido color crema.

El (1-benzhidril-azetidin-3-il)carbonitrilo se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 40 g de metilsulfonato de 1-benzhidril-azetidin-3-ilo en 350 cm^3 de N,N-dimetilformamida, se agrega gota por gota una solución de 18.54 g de cianuro de sodio en 25 cm^3 de agua luego se calienta la mezcla a 65° C. Después de agitar durante 24 horas a 65° C, la mezcla de reacción, vuelta a temperatura ambiental, se vierte agitando en una mezcla de 550 cm^3 de agua con 300 g de hielo. Se filtra la suspensión obtenida, se lava el sólido 3 veces con 110 cm^3 de agua, luego se disuelve el mismo en 350 cm^3 de diclorometano. Se seca la solución sobre sulfato de magnesio, se filtra la misma y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se agita el residuo con 200 cm^3 de óxido de diisopropilo, se filtra la suspensión, se escurre el sólido luego se seca bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 28.4 g de (1-benzhidril-azetidin-3-il)carbonitrilo, bajo la forma de un sólido color rosa crema.

El metilsulfonato de 1-benzhidril-azetidin-3-il se puede preparar operando a partir de 100 g de 1-benzhidril-azetidin-3-ol, 800 cm^3 de diclorometano, 31 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo y 35 cm^3 de piridina. Se cromatografía el producto bruto obtenido sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 50 cm, diámetro 11 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con ciclohexano con acetato de etilo (80/20, 75/25, luego 70/30 y 60/40 en volúmenes) y recogiendo fracciones 1 litro. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 12 a 31. Se obtiene 66 g de metilsulfonato de 1-benzhidril-azetidin-3-ilo, bajo la forma de un sólido color blanco amarillo.

El 1-benzhidril-azetidin-3-ol se puede preparar operando tal y lo describe Alan R. KATRITZKY y coll, en J. Heterocyclic Chem.; 31, 271 (1994).

Ejemplo 11

La 1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]pirolidina-(RS) se puede prepara operando tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de 0.10 g de 1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]pirolidina, 1.5 cm^3 de metanol anhidro, 1.5 cm^3 de diclorometano anhidro, y 30 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 3 horas a 20° C, luego 8 horas a 50° C. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.040-0.063 mm, altura 8 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.8 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 22 a 28. Se obtiene 18 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]pirolidina-(RS), bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2.01 (mt : 4H); 2.59 (mt : 1H); 2.61 (s : 3H); de 3.10 a 3.25 (mt : 2H); 3.27 (mt : 4H); de 3.40 a 3.55 (mt : 1H); 3.66 (mt : 1H); 4.20 (d, J = 12 Hz : 1H); 4.25 (s :1H); de 6.45 a 6.65 (mt : 3H); de 7.10 a 7.35 (mt : 9H)].

La 1-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]pirolidina, se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 6, a partir de 0.6 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(3-pirolidinilfenil)metil-(RS)]azetidin-3-ol, 0.1 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo y 0.5 g de 4-dimetilaminopiridina, se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, altura 30 cm, diámetro 2 cm), bajo una presión de 0.5 bar de nitrógeno con una mezcla diclorometano con etanol como eluyente (98.5/1.5 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 10 cm^3. Se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) la fracción 4. Se obtiene después de nueva cristalización en 5 cm^3 de óxido de dietilo 0.5 g de 1-

[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]pirolidina, bajo la forma de un sólido que se derrite a 133° C.

El 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(3-pirolidinilfenil)metil-(RS)]azetidin-3-ol se puede obtener operando el modo operativo del ejemplo 5 a partir de 1-[3-(metilsulfonil-metil)fenil]pirolidina, 0.6 g de 1-[bis(4clorofenil)metil]azetidin-3-ona, 15 cm^3 de tetrahidrofurano y 1.4 cm^3 de una solución 1.6N de n-butillitio en el hexano. Se obtiene 0.6 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)(3-pirolidinilfenil)metil-(RS)]azetidin-3-ol, bajo la forma de un sólido color crema.

La 1-[3-(metilsulfonilmetil)fenil]pirolidina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 8, a partir de 6 cm^3 de agua, 6 cm^3 de ácido acético al 100%, 3.5 cm^3 de ácido sulfúrico 36N, 3.11 g de oxona, 0.96 g de la 1-[3-(metilsulfanilmetil)fenil]pirolidina y 6 cm^3 de etanol. Se obtiene 0.478 g de1-[3-(metilsulfonilmetil)fenil]pirolidina, bajo la forma de una goma color café claro.

La 1-[3-(metilsulfanilmetil)fenil]pirolidina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 8, a partir de 4.0 g de 1-yodo–3- (metilsulfanilmetil)-benceno, 120 cm^3 de tetrahidrofurano, 2.2 g de tertbutilato de sodio, 0.556 g de cloruro de 1, 1'– bis–(difenilfosfino)ferrocenilo paladio, 1.26 g de 1, 1'– bis–(difenilfosfino)ferroceno, y 2.6 g de pirolidina. Se obtiene 1.9 g de 1-[3-(metilsulfanilmetil)fenil]pirolidina, bajo la forma de un aceite.

Ejemplo 2

El éster tert-butil del ácido N-(RS)-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-carbámico se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3 a partir de 0.10 g del éster tert-butil del ácido N-

[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]-N-metil-carbámico, 1.5 cm^3 de metanol anhidro 1.5 cm^3 de diclorometano anhidro, y 30 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 3 horas a 20° C. Se agita el producto bruto con 10 cm^3 oxido de diisopropilo, se filtra el sólido se escurre luego se seca bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 94 mg de éster tert-butil del ácido N-(RS)-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-carbámico, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 1.36 (s : 9H); 2.46 (t, J = 7.5Hz : 1H); 2.75 (s : 3H); de 3.00 a 3.55 (mt : 4H); 3.17 (s : 3H); 4.45 (s : 1H); 4.78 (d, J = 11Hz : 1H); de 7.20 a 7.50 (mt : 12H)].

El éster tert-butil del ácido N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]-N-metil-carbámico se pude preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 6, a partir de 5.6 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-{[3-(N-tertbutiloxicarbonil-N-metilamino)fenil]metilsulfonil-metil-(RS)}azetidin-3-ol, 100 cm^3 de diclorometano, 1.59 de cloruro de metilsulfonilo y 4.5 g de 4-dimetilaminopiridina. Se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, diámetro 4 cm, peso en sílice 250 g) eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de nitrógeno con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (30/70 en volúmenes) y recogiendo en fracciones de 100 cm^3. Se reúne, se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 12 a 18. Se obtiene 3.2 g del éster tert-butil del ácido N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]-N-metil-carbámico, bajo la forma de un merengue blanco.

El 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-{[3-(N-tertbutiloxicarbonil-N-metil-amino)fenil]metilsulfonil-metil-(RS)}azetidin-3-ol se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 5, a partir de 3.8 g del éster tert-butil del ácido N-

[3-(metilsulfonilmetil)-fenil]-N-metil-carbámico, 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 9.5 cm^3 de una solución de N-butillitio 1.6N en el hexano, y 3.82 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona. Se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, diámetro 4 cm, peso en sílice 250 g) eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de nitrógeno con diclorometano luego con una mezcla diclorometano con metanol (99/1 en volúmenes) y recogiendo en fracciones de 500 cm^3. Se reúne, se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 10 a 16. Se obtiene 5.6 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-{[3-(N-tertbutiloxicarbonil-N-metilamino)fenil]metilsulfonil-metil)-(RS)}azetidin-3-ol bajo la forma de un merengue.

El éster tert-butil del ácido N-[3-(metilsulfonilmetil)-fenil]-N-metil-carbámico se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 3 g de N-[3-(metilsulfonilmetil)-fenil]-N-metilamina en 80 cm^3 de diclorometano, se agrega 3.7 g de di-tetr-butil di-carbonato. Después de agitar durante 20 horas a 20° C, se le agrega a la mezcla de reacción 100 cm^3 de agua, luego se decanta. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra la misma, luego se concentra en seco bajo presión reducida bajo (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, diámetro 4 cm, peso en sílice 300 g) eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de nitrógeno con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (45/55 en volúmenes) y recogiendo en fracciones de 100 cm^3. Se reúne, se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 11 a 16. Se obtiene 3.8 g del éster tert-butil del ácido N-[3-(metilsulfonilmetil)-fenil]-N-metil-carbámico, bajo la forma de una goma que se cristaliza.

La N-[3-(metilsulfonilmetil)-fenil]-N-metilamina se puede obtener operando de la siguiente manera se calienta a 50° C durante 3 horas bajo argón, una mezcla de 9.65 cm^3 de ácido fórmico con 19.63 cm^3 de anhídrido acético, luego se deja volver la solución obtenida a temperatura normal. Se filtra 40 cm^3 de tetrahidrofurano y se enfría el medio a –20° C. Después de agitar durante dos horas a –20° C, se filtra una solución de 14.8 g de 3-(metilsulfonilmetil)-fenilamina manteniendo la temperatura. Después de agitar durante 2 horas a –20° C, luego 48 horas 20° C, se filtra la mezcla, se escurre el sólido, se lava el mismo 3 veces con 50 cm^3 de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene un sólido A. Se concentra el filtrado a medio volumen, se filtra la suspensión resultante, se escurre el sólido, se lava el mismo con óxido de diisopropilo y se seca. Se obtiene un sólido B. Se reúne a los dos sólidos A y B, y se retoman con 375 cm^3 de tetrahidrofurano y a la mezcla, enfriada a 0° C, se le agrega en 20 minutos 80 cm^3 de una solución 2M de complejo borano dimetilsulfuro en el tetrahidrofurano, luego se lleva a la temperatura del reflujo durante 3 horas. A la mezcla de reacción, enfriada a +5° C, se adiciona en 20 minutos 60 cm^3 de metanol, agitado durante 1 hora a temperatura ambiental, luego se adiciona ácido clorhídrico gaseoso hasta obtener un pH de 1. se lleva la mezcla al reflujo durante 1 hora, luego se le agrega 300 cm^3 de agua y de una solución hidróxido de sodio 3N, hasta obtener un pH de 8. Se extrae la mezcla resultante con 500 cm^3 de acetato de etilo, se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con salmuera, luego se seca la misma sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se retoma el residuo con 100 cm^3 de ácido sulfúrico 4N, se lava la solución obtenida con 100 cm^3 de acetato de etilo luego se alcaliza la misma hasta obtener un pH de 8 con hidróxido de sodio 3N y con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego se extrae con 2 veces

75 cm^3 de acetato etilo. Se seca los extractos reunidos sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco bajo presiones reducidas (2.7 kPa). Se obtiene 8.98 g de N-[3-(metilsulfonilmetil)-fenil]-N-metilamina bajo la forma de un sólido color rosado.

La 3-(metilsulfonilmetil)-fenilamina se puede preparar operando de la siguiente manera: se calienta al reflujo una suspensión de 23.7 g de 1-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenceno en 150 cm^3 de metanol y 65 cm^3 de ácido clorhídrico al 36% luego se agrega con cuidado en 10 minutos, en pequeñas fracciones 18.5 g de hierro. Luego de 4 horas de reflujo y 20 horas de agitación a temperatura ambiental se le adiciona a la mezcla de reacción 5 g de hierro, luego se vuelve a calentar el reflujo durante 1 hora, luego 20 horas a temperatura ambiental. Luego, la mezcla se alcaliniza hasta obtener un pH de 9 con amoniaco e hidrógenocarbonato de sodio, luego se extrae 3 veces 250 cm^3 de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 14.9 g de 3-(metilsulfonilmetil)-fenilamina-bajo la forma de un beige.

El 1-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenceno se puede preparar al calentar al reflujo 23.8 g de cloruro de 3-nitrobencilo, 20 g de metilsulfinato de sodio y 250 cm^3de etanol absoluto. Se obtiene 23.74 g de 1-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenceno bajo la forma de un polvo blanco.

Ejemplo 13

La N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-amina-(RS) se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3 a partir de 0.10 g de N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonilmetileno)fenil]-N-metil-amina, 1.5 cm^3 de metanol anhidro, 1.5 cm^3 de diclorometano anhidro, y 45 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 20

horas a 20° C luego durante 5 horas a 50° C. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.040-0.063 mm, altura 10 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.8 bar de argón con mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (80/20 luego 60/40 en volúmenes)recogiendo fracciones de 5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 20 a 26, se agita el residuo con 5 cm^3 de pentano, se filtra, se escurre y se seca el sólido. Se obtiene 20 mg de N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-amina-(RS), bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 2.50 a 2.65 (mt : 1H); 2.60 (s : 3H); 2.82 (d, J = 5 Hz : 3H); 3.18 (mt : 2H); de 3.35 a 3.50 (mt :1H); 3.64 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.80 (mt : 1H); 4.18 (d, J : 11.5 Hz :1H); 4.24 (s : 1H); de 6.50 a 6.70 (mt : 3H); de 7.10 a 7.35 (mt : 9H)].

La N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]-N-metil-amina se puede preparar operando de la siguiente manera: se agita durante 20 horas: 7 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-{[3-(N-tertbutiloxicarbonil-N-metilamino)fenil]metilsulfonil-metileno}azetidina en 30 cm^3 de dioxano y 30 cm^3 de una solución de dioxano clorhídrico 4,7N. Se evapora en seco el medio de reacción bajo presión reducida (2.7 kPa), se retoma con 50 cm^3 de agua y 50 cm^3 de acetato de etilo, se agita y se neutraliza con precaución mediante una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se trata con negro animal luego se concentra bajo presión reducida (2.7 kPa) hasta un volumen cerca de 25 cm^3, luego se filtra, se concentra en seco bajo presión reducida. Se obtiene 1,3 g de N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]-N-metil-amina, bajo la forma de cristales blancos que se derriten a 228 ° C.

Ejemplo 14

La 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)metil-sulfonil-metil]azetidina-(RS) se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3 a partir de 0.10 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3.5-bis-trifluorometilfenil)metilsulfonil-metileno]azetidina, 1.5 cm^3 de metanol anhidro, 1.5 cm^3 de diclorometano anhidro, y 15 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 3 horas a 20° C. Se agita el producto bruto con 5 cm^3 de pentano, se filtra, se escurre y se seca el sólido. Se obtiene 82 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)metil-sulfonil-metil]azetidina-(RS), bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2.84 (s : 3H); 3.08 (mt : 2H); 3.25 a 3.40 (mt : 1H); de 3.45 a 3.65 (mt : 2H); 4.45 (s : 2H); 5.13 (d, J = 10.5 Hz : 1H); de 7.25 a 7.50 (mt : 8H); 8.11 (s ancho : 2H); 8.15 (s ancho : 1H)].

La 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)metilsulfonil-metileno]azetidina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 3.16 g de 3-acetoxi-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-{[3,5-bis)trifluorometil)fenil]metilsulfonil-metil-(RS)}azetidina en 40 cm^3 de dioxano, se agrega en fracciones 0.96 g de sosa triturada. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiental, se le agrega a la mezcla de reacción 200 cm^3 de acetato de etilo, 200 cm^3, luego se decanta. Se lava 2 veces la fase orgánica con 80 cm^3 de agua, luego con 80 cm^3 de salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, luego se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.040-0.063 mm, altura 14.5 cm, diámetro 4.8 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (85/15 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 40 cm^3. Se reúne y se concentra en seco,

bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 8 a 15. Se obtiene 1.49 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-{[3,5-bis)trifluorometil)fenil]metilsulfonil-metileno}azetidina, bajo la forma de un merengue blanco.

La 3-acetoxi-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-{[3,5-bis)trifluorometil)fenil]metilsulfonil-metil-(RS)}azetidina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución enfriado a -78° C de 2.0 g de [3,5-bis(trifluorometil)bencil]metilsulfona en 35 cm^3 de tetrahidrofurano, se filtra gota por gota bajo argón 4.1 cm^3 de una solución 1,6N de N-butillitio en el hexano. Después de agitar durante 1 hora a –70° C, se agrega gota por gota una solución de 2.0 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona en 35 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 2 horas a -78° C, se filtra una solución de 0.7 cm^3 de cloruro de acetilo en 5 cm^3 de óxido de dietilo anhidro, luego se deja la mezcla volver a temperatura ambiental. Después de agitar durante horas y media, se agrega a la mezcla de reacción 100 cm^3 de agua, y se decanta. Se lava la fase orgánica con 100 cm^3 de agua, luego con 100 cm^3 de salmuera, luego se seca la misma sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, altura 16 cm, diámetro 5.6 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (10/90 luego 40/60 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 100 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 37 a 52. Se obtiene 3.56 g de 3-acetoxi-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-{[3,5-bis)trifluorometil)fenil]metilsulfonil-metil-(RS)}azetidina, bajo la forma de un merengue blanco.

La [3,5-bis(trifluorometil)bencil]metilsulfona se puede preparar calentando al reflujo 1.8 g de cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo, 50 cm^3 de etanol absoluto

y 1.22 g de metilsulfinato de sodio. Se obtiene 1.86 g de [3,5-bis(trifluorometil)bencil]metilsulfona, bajo la forma de un sólido blanco.

Ejemplo 15

La N-[4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-1-il}metil-(RS))-bencil]-N,N-dimetil-amina, mezcla de 2 diastereoisómeros se puede prepara r operando tal y como se describe en el ejemplo 3 a partir de 0.10 g de N-[4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno]azetidin-1-il}-metil-(RS))-bencil]-N,N-dimetil-amina, 1.5 cm^3 de metanol anhidro, 1.5 cm^3 de diclorometano anhidro y 45 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 16 horas a 20° C luego durante 16 horas a 50° C. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.040-0.063 mm, altura 22 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.8 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con metanol (97/3 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 20 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 17 a 25, se agita el residuo con 5 cm^3 de pentano, se filtra, se escurre y se seca el sólido. Se obtiene 6 mg de N-[4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-1-il}metil-(RS))-bencil]-N,N-dimetil-amina, mezcla de dos diastereoisómeros, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$ δ en ppm) : 2.20 (s : 1H); 2.53 (t, J = 7Hz : 1H); 2.65 (s : 3H); de 3.10 a 3.25 (mt : 2H); 3.30 a 3.45 (mt : 1H); 3.35 (s ancho : 2H); 3.63 (t ancho, J = 7Hz: :1H); 4.24 (s : 1H); 4.25 (d, J = 11Hz : 1H); 6.82 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.94 (mt : 2H); de 7.15 7.35 (mt : 8H)].

La N-[4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno]azetidin-1-il}metil-(RS))-bencil]-N,N-dimetil-amina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 0.93 cm^3 de una solución de dimetilamina 2M en el

metanol en 30 cm^3 de 1,2-diclorometano anhidro se agrega bajo argón 1.0 g de (RS)-4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]azetidin-1-il}metil)-benzaldehido. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiental, se agrega en pequeñas fracciones 0.9 g de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de agitar durante 48 horas, se le agrega ala mezcla de reacción 2.65 cm^3 de hidróxido de sodio 1N, 100 cm^3 de agua y 100 cm^3 de diclorometano, luego se decanta se lava la fase orgánica dos veces con 80 cm^3 de agua y con 80 cm^3 de salmuera, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, altura 17.5 cm, diámetro 4 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (30/70 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 40 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 48 a 53. se obtiene 0.46 g de N-[4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno]azetidin-1-il}metil-(RS))-bencil]-N,N-dimetil-amina, bajo la forma de un sólido blanco.

El (RS)-4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]azetidin-1-il}metil)-benzaldehido se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 18.9 g 1-[(4-clorofenil)-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)metil]-(RS)-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno]azetidina en 80 cm^3 de tetrahidrofurano, se agrega 75.6 cm^3 de ácido clorhídrico 5N. Después de 3 horas a temperatura ambiental, se retoma la mezcla con diclorometano y agua destilada, luego se lleva a pH 14 mediante adición de sosa al 30% y se decanta. Se lava la fase orgánica dos veces con 100 cm^3 de agua, luego 100 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 16 g de (RS)-4-((4-

clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]azetidin-1-il}metil)-benzaldehido, bajo la forma de un merengue blanco.

La 1-[(4-clorofenil)-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)metil]-(RS)-3-[(3,5-difluorofenil) metilsulfonil-metileno]azetidina se puede preparar según el siguiente método: A una solución de 34.45 g de la mezcla de los dos diastereoisómeros acetato de 1-[(4-clorofenil)-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-3-ilo en 400 cm^3 de tetrahidrofurano bajo argón a 0° C, se agrega gota por gota 13.0 cm^3 de 1.8-diazabiciclo[5-4-0]undec-7-eno y después de tratamiento habitual se cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, altura 23 cm, diámetro 10.2 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (20/80 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 250 cm^3, se obtiene 16.6 g de 1-[(4-clorofenil)-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)metil]-(RS)-3-[(3,5-difluorofenil) metilsulfonil-metileno]azetidina, bajo la forma de un sólido blanco.

La mezcla de los dos diastereoisómeros acetato de 1-[(4-clorofenil)-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-3-ilo se puede obtener de la siguiente manera: operando según el ejemplo 1 (modelo 2) a partir de 11.6 g de (3,5-difluorobencil)metilsulfona, 35.1 cm^3 de una solución de n butillitio en el hexano, 19.3 g de 1-{(4-clorofenil)[4-([1,3]-dioxolan-2-il)fenil]metil-(RS)} azetidin-3-ona y 8.8 cm^3 de cloruro de acetilo en 500 cm^3 de tetrahidrofurano, se obtiene 37.8 g de la mezcla de los dos diastereoisómeros acetato de 1-[(4-clorofenil)-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-3-ilo, bajo a forma de un merengue blanco.

La 1-{(4-clorofenil)[4-([1,3]-dioxolan-2-il)fenil]metil-(RS)} azetidin-3-ona se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 28.32 g de 1-{(4-clorofenil)[4-([1,3]-dioxolan-2-il)fenil]metil-(RS)} azetidin-3-ol en 200 cm^3 de dimetilsulfóxido, se agrega a temperatura ambiental 46 cm^3 de trietilamina, luego se agrega gota por gota una solución de 34 g del complejo trióxido de azufre-piridina en 100 cm^3 de dimetilsulfóxido. Después de 0.25 hora a temperatura ambiental, se vierte la mezcla de reacción sobre el hielo, se extrae la misma con acetato de etilo, se lava 3 veces con 400 cm^3 de agua luego con 400 cm^3 de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo obtenido sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, altura 21 cm, diámetro 9.2 cm), bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (20/80 en volúmenes), como eluyente y recogiendo fracciones de 250 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 9 a 18. Se obtiene 20.4 g de 1-{(4-clorofenil)[4-([1,3]-dioxolan-2-il)fenil]metil-(RS)} azetidin-3-ona, bajo la forma de un aceite amarillo.

El 1-{(4-clorofenil)[4-([1,3]-dioxolan-2-il)fenil]metil-(RS)} azetidin-3-ol se puede preparar tal y como se describe en el ejemplo 3, partiendo de 35.0 g de {(4-clorofenil)[4-([1,3]-dioxolan-2-il)fenil]metil}amina, 8.3 g de epibromidrina, 5.1 g de hidrógenocarbonato de sodio y 400 cm^3 de etanol. Se aísla 30.3 g de 1-{(4-clorofenil)[4-([1,3]-dioxolan-2-il)fenil]metil-(RS)} azetidin-3-ol.

El clorhidrato de {(4-clorofenil)[4-([1,3]-dioxolan-2-il)fenil]metil-(RS)}amina se puede preparar según el método escrito por GRISAR M. Y coll., J. Med. Chem., 885 (1973) a partir de 67.2 g de 4([1,3]-dioxolan-2-il)benzonitrilo, 88.2 g de 1-bromo-4-clorobenceno, 11 g de magnesio y 600 cm^3 de éter etílico. Se obtiene

42.3 g {(4-clorofenil)[4-([1,3]-dioxolan-2-il)fenil]metil-(RS)}amina, bajo la forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 16

La 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)metil-sulfonil-metil-(RS)]azetidina, mezcla de los dos diastereoisómeros se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3 a partir de 0.10 g de 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metileno]azetidina, 1.5 cm^3 de metanol anhidro, 1.5 cm^3 de diclorometano anhidro y 45 mg de hidroboruro de sodio, agitando durante 16 horas a 20° C, luego durante 16 horas a 50° C. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.040-0.063 mm, altura 25 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 1 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 20 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 37 a 42, se agita el residuo con 5 cm^3 de pentano, se filtra, se escurre y se seca el sólido. Se obtiene 8 mg de 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)metil-sulfonil-metil-(RS)]azetidina, mezcla de los dos diastereoisómeros, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm). Se observa una mezcla de diastereoisómeros, de 2.50 a 2.70 (mt : 1H); 2.66 y 2.68 (2s : 3H en totalidad); de 3.15 a 3.80 (mt : 4H); de 4.20 a 4.30 (mt : 1H); 4.31 y 4.57 (2s : 1H en totalidad); de 6.80 a 7.00 y de 7.10 a 7.40 (mts : 10H en totalidad)].

El 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)metil-sulfonil-metileno]azetidina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 6 a partir de 0.52 g de una mezcla los dos diastereoisómeros 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil-

(RS)]azetidin-3-ol, 0.14 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo y 0.49 g de 4-dimetilaminopiridina. Se obtiene después de cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 20 cm, diámetro 2.4 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (20/80 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 30 cm^3, 0.32 g de (RS)-1-[(4-clorofenil-(tien-2-il)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]azetidina, bajo la forma de un sólido blanco que se derrite a 176° C.

La mezcla de los dos diastereoisómeros 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-3-ol se puede preparar operando tal como se describe en un ejemplo O, a partir de 1.60 cm^3 de n-butillitio 1,6N en solución en el hexano, 0.83 g de (3,5-difluorobencil)metilsulfona y 1.06 g de 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)metil-(RS)]azetidin-3-ona. Se obtiene después de purificación sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 30 cm, diámetro 2.8 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (25/75 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 40 cm^3, 0.55 g de la mezcla de diastereoisómeros 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil-(RS)]azetidin-3-ol, bajo la forma de un sólido de un blanco hueso.

La 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)metil-(RS)]azetidin-3-ona se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 1 (método 2), a partir de 1.83 cm^3 de cloruro de oxalilo, 20 cm^3 de diclorometano, 3.04 cm^3 de dimetilsulfóxido 5.2 g de 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]azetidin-3-ol, 80 cm^3 de diclorometano, y 9.12 cm^3 de trietilamina. Se obtiene 3.3 g de 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)metil-(RS)]azetidin-3-ona, bajo la forma de un aceite amarillo que se cristaliza a temperatura ambiental.

El 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]azetidin-3-ol se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 11.0 g de [(4-clorofenil)(tien-2-il)metil-(RS)]amina en 80 cm^3 de etanol, se agrega 4.12 g de bicarbonato de sodio. A la mezcla calentada a 65° C se adiciona 4.03 cm^3 de epibromidrina. Después de agitar durante 20 horas a 65° C, se filtra la mezcla enfriada y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 32 cm, diámetro 3.6 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (25/75 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 60 cm^3. Se obtiene 6.3 g de 1-[(4-clorofenil)-(tien-2-il)-metil-(RS)]azetidin-3-ol, bajo la forma de un aceite amarillo pálido.

La [(4-clorofenil)(tien-2-il)metil-(RS)]amina se puede preparar de la siguiente manera: a una suspensión enfriada a 10° C de bromuro de 4-clorofenilmagnesiano (preparada a partir de 19.15 g de 4-bromoclorobenceno y 2.43 g de magnesio) en 120 cm^3 de éter etílico anhidro, se filtra lentamente una solución de 10.92 g de 2-tiofenocarbonitrilo en 80 cm^3 de óxido de dietilo. Después de 1 hora de reflujo se enfría la mezcla a 10° C, se le adiciona lentamente 40 cm^3 de metanol y luego se filtra sobre supercel. Se agrega bajo argón y en pequeñas fracciones, en 15 minutos, 4.54 g de borohidruro de sodio, luego se agita el medio de reacción durante 20 horas a 20° C. Se diluye la mezcla obtenida con acetato de etilo, luego se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio se concentra en seco a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 42 cm, diámetro 5 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (4/6 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 100 cm^3. Las fracciones 6 a 12, concentradas en seco, corresponden a 13 g de imina bajo la forma de un aceite

amarillo que se retoma con 100 cm^3 de metanol. A la solución obtenida se le agrega 2.4 g de borohidruro de sodio y se agita durante 1 hora a 5° C si diluye la mezcla obtenida con acetato de etilo, luego se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio de concentra la misma en seco a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPA). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 40 cm, diámetro 3.2 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo con ciclohexano (4/6 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 60 cm^3. Se obtiene 11.0 g de [(4-clorofenil)(tien-2-il)metil-(RS)]amina, bajo la forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 17

El [3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]metanol-(RS) se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de 0.050 g de [3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]metanol, 1.0 cm^3 de metanol anhidro, 1.0 mg de diclorometano anhidro y 20 mg de hidroboruro de sodio agitando durante 3 horas a 20° C. Se cromatografía el producto bruto sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.040-0.063 mm, altura 20 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.8 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 10 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 30 a 38, se agita el residuo con 5 cm^3 de pentano, se filtra, se escurre y se seca el sólido. Se obtiene 13 mg de [3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]metanol-(RS), bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.75 (t, J = 6Hz : 1H); 2.52 (t, J = 7.5Hz : 1H); 2.59 (s : 3H); 3.17 (t ancho, J = 7.5Hz : 2H);

3.48 (mt : 1H); 3.65 (mt : 1H); 4.23 (s : 1H); 4.28 (d, J = 11.5Hz : 1H); 4.70 (d, J = 6Hz : 2H); de 7.15 a 7.40 (mt : 12H)].

El [3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]metanol se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución enfriada a +5° C de 5.1 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-{[3-(tert-butildimetilsililoximetil)fenil]metil-sulfonil-metileno}azetidina en 51 cm^3 de tetrahidrofurano, se filtra 17 cm^3 de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en el tetrahidrofurano. Después de agitar durante 20 minutos en frío luego 3 horas a 20° C, se filtra la mezcla de reacción en una mezcla de 200 cm^3 de agua y 100 cm^3 de acetato de etilo, luego se decanta. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, luego se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, altura 30 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de nitrógeno con una mezcla de diclorometano con etanol (97/3 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 100 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 10 a 14. Se retoma el sólido amarillo obtenido con 2 cm^3 de diclorometano y 10 cm^3 de acetato de etilo, luego se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava con 2 cm^3 de acetato de etilo. Se obtiene 1.6 g de [3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}metilsulfonil-metileno)fenil]metanol, bajo la forma de un sólido blanco que se derrite a 214° C.

El 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-{[3-(tert-butildimetilsililoximetil)fenil]metil-sulfonil-metileno}azetidina se puede preparar operando según el modo operativo del ejemplo 1, a partir de 10.8 g de 1-[bis(4-cloro-fenil)metil]-3-{[3-(tert-butildimetilsililoximetil)fenil]metilsulfonil-metil-(RS)}azetidin-3-ol, 2 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo y 8.5 g de 4-dimetilaminopiridina, se purifica el residuo obtenido

sobre mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.06 mm, altura 40 cm, diámetro 4 cm), bajo una presión de 0.5 bar de nitrógeno con diclorometano como eluyente y recogiendo fracciones de 100 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 12 a 29. Se obtiene 5.2 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-{[3-(tert-butildimetilsililoximetil)fenil]metil-sulfonil-metileno}azetidina, bajo la forma de una goma.

El 1-[bis(4-cloro-fenil)metil]-3-{[3-(tert-butildimetilsililoximetil)fenil]metilsulfonil-metil-(RS)}azetidin-3-ol se puede preparar operando según el modelo operativo del ejemplo 5, a partir de 5.8 g de tert-butil-(3-metilsulfonilmetil-benciloxi)dimetil-silano y de 5.6 g de 1-[bis(4-cloro-fenil)metil]azetidin-3-ona, se obtiene 10.8 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-{[3-(tert-butildimetilsililoximetil)fenil]metil-sulfonil-metil-(RS)}azetidin-3-ol, bajo la forma de una goma.

El tert-butil-(3-metilsulfonilmetil-benciloxi)dimetil-silano se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 5.73 g de (3-metilsulfonilmetil-fenil)metanol en 50 cm^3 N,N-dimetilformamida, se agrega 4.87 g de imidazol, luego 10.3 cm^3 de tert-butilclorodimetilsilano. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiental, se concentra en seco la mezcla de reacción bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, diámetro 3.5 cm, peso de sílice 100 g), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de nitrógeno con el diclorometano y recogiendo fracciones de 100 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 2 a 7. Se obtiene 5.8 g de un aceite que cristaliza a temperatura normal. PF = 75° C.

El (3-metilsulfonilmetil-fenil)metanol se puede preparar operando de la siguiente manera: se agita durante 18 horas a una temperatura cercana a los 20° C una mezcla de 26 g de ácido 3-(metilsulfonilmetil)benzoico con 4.6 g de hidruro de litio y aluminio en 600 cm^3 de tetrahidrofurano. Se enfría la solución a 0° C luego se agrega sucesivamente 15 cm^3 de acetato de etilo, 5 cm^3 de agua, 5 cm^3 de una solución acuosa al 15% de sosa y finalmente 30 cm^3 de agua. Se filtra la mezcla sobre celita, se retoma el filtrado con 600 cm^3 de acetato de etilo. Se retoma la fase orgánica con 500 cm^3 de agua luego 200 cm^3 de una solución acuosa saturada con cloruro de sodio, se decanta la misma, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 10.4 g de (3-metilsulfonilmetil-fenil)metanol, bajo la forma de una goma.

El ácido 3-(metilsulfonilmetil)benzoico se puede preparar de la siguiente manera: operando según el modo operativo del ejemplo 14 a partir de 23.3 g de ácido 3 clorometilbenzoico y 23.3 g de metanosulfinato de sodio, se obtiene 26 g de ácido 3-(metilsulfonilmetil)benzoico, bajo la forma de un sólido blanco que se derrite a los 210° C.

Ejemplo 18

La 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-(fenilsulfonilmetil)-azetidina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 0.15 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-(fenilsulfonilmetileno)-azetidina en 3 cm^3 de etanol anhidro y 3.5 cm^3 de diclorometano anhidro, se agrego bajo argón 13 mg de borohidruro de sodio. Después de agitar durante 1 hora y 45 minutos, se agrega nuevamente 14 mg de borohidruro de sodio luego se agita durante 20 horas a 20° C. Luego se calienta a 50° C la mezcla de reacción, se adiciona 9.5 mg de hidroboruro de sodio y se agita durante 2 horas y 30 minutos a 50° C luego se enfría a

temperatura ambiental. Luego se agrega a la mezcla 0.5 cm^3 de agua, 10 cm^3 de diclorometano, luego 50 mg de sulfato de magnesio se filtra luego se evapora en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 15 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 12 a 19. Se obtiene 29 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-(fenilsulfonilmetil)-azetidina, bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 2.75 a 8.90 (mt : 3H); 3.32 (m : 2H); 3.37 (d, J = 7Hz : 2H); 4.22 (s : 1H); de 7.20 a 7.30 (mt : 8H); 7.57 (t ancho, J = 7.5 Hz : 2H); 7.67 (tt, J =7.5 y 1.5 Hz : 1H); 7.88 (d ancho, J = 7.5 Hz : 2H)].

Ejemplo 19

La 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(fenilsulfonilmetileno)-azetidina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución enfriada a – 70° C, bajo argón, de 4,34 g de (fenilsulfonilmetil)trimetilsilano en 40 cm^3 de dimetiléter, se filtra en 5 minutos 12 cm^3 de una solución 1,6M de n-butillitio en el hexano. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a –60° C, se filtra en 10 minutos una solución de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona en 30 cm^3 de dimetiléter [producto bajo la forma de base preparada tratando 7.35 g de bromhidrato de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona disuelto en 30 cm^3 de agua, por 25 cm^3 de hidróxido de sodio 1N y extracción de la base obtenida con 30 cm^3 de óxido de dietilo, luego secado y concentración en seco bajo presión reducida (2.7 kPa)]. Después de agitar durante 45 minutos a –70° C, luego 2 horas a 20° C, se le agrega a la mezcla de reacción 12 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, 20 cm^3 de agua, luego se extrae con 2 veces 40 cm^3 de acetato de etilo. Se reúne las fases orgánicas con 40 cm^3 de agua, se secan las

mismas sobre sulfato de magnesio, luego se concentran en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el aceite obtenido sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 40 cm, diámetro 5 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (90/10 luego 85/15 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 100 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 10 a 16. Se tritura el aceite obtenido en 10 cm^3 de óxido de dietilo, se filtra la suspensión y se seca el sólido. Se obtiene 1.17 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(fenilsulfonilmetileno)-azetidina, bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, d en ppm): 3.88 (mt : 2H); 4.29 (mt : 2H); 4.50 (s : 1H); 6.17 (mt : 1H); de 7.20 a 7.40 (mt : 8H); 7.56 (t ancho, J = 7.5 Hz : 2H); 7.64 (tt, J =7.5 y 1.5 Hz : 1H); 7.87 (d ancho, J = 7.5 Hz : 2H)].

El (fenilsulfonilmetil)trimetilsilano se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución enfriada a –70° C de 3 g de metil fenil sulfona en 40 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro, se filtra agitando bajo argón en 20 minutos 13 cm^3 de una solución 1.6M de n-butillitio en el hexano. Después de agitar durante 30 minutos a –70° C, se agrega a la mezcla 2.66 cm^3 de trimetilclorosilano, y se detiene la calefacción. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiental, se agrega a la mezcla de reacción 30 cm^3 de agua y se extrae con 30 cm^3 de acetato de etilo. Se lava la fase orgánico con 30 cm^3 de agua, se filtra la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra luego se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 4.34 g de (fenilsulfonilmetil)trimetilsilano, bajo la forma de un líquido amarillo.

Ejemplo 20

La 2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin- 3-ilmetilsulfonil}piridina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 0.25 g de 2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-azetidin-3-ilidelemetilsulfonil}piridina en 20 cm^3 de una mezcla 50/50 de diclorometano con etanol, se agrega 0.125 g de hidroboruro de sodio. Después de agitar durante 1 hora a 50° C, se enfría la mezcla de reacción a 20° C, se agrega 20 cm^3 de diclorometano, 1 cm^3 de agua y 0.1 g de sulfato de magnesio. Se filtra la mezcla y el filtrado se concentra a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPA).). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.040-0.063 mm, altura 15 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (40/60 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 10 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 5 a 10. Se obtiene 0.18 g de 2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilmetilsulfonil}piridina, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 2.80 a 3.00 (mt : 3H); 3.34 (mt : 2H); 3.70 (d, J = 7Hz : 2H); 4.25 (s : 1H); de 7.20 a 7.40 (mt : 8H); 7.57 (ddd, J = 8-5 y 1 Hz : 1H); 7.97 (t desdoblado, J =8 y 1.5 Hz : 1H); 8.07 (d ancho, J = 8 Hz : 1H); 8.75 (d ancho, J = 5 Hz : 1H)].

La 2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-azetidin-3-ilidenemetilsulfonil}piridina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 0.9 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(pirid-2-il-sulfonilmetil)azetidin-3-ol en 50 cm^3 de diclorometano, se agrega 0.25 cm^3 de cloruro de metil sulfonil, se agita durante 15 minutos y se agrega 0.9 g de 4-dimetilaminopiridina. Después de agitar durante 3 horas a 20° C, se agrega a la mezcla 30 cm^3 de agua y 30 cm^3 de diclorometano, luego se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa).). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.063 mm, altura 25 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (40/60 en volúmenes) y recogiendo fracciones de

20 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 4 a 8. Se obtiene 0.50 g de 2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-azetidin-3-ilidenemetilsulfonil}piridina, bajo la forma de un polvo amarillo.

La 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(pirid-2-il-sulfonilmetil)azetidin-3-ol se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución enfriada a -78 ° C, bajo argón, de 2.92 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]azetidin-3-ona y de 3 g de 2-metilsulfonil-piridina en 50 cm^3 de tetrahidrofurano, se agrega 2.13 g de tertiobutilato de potasio. Después de agitar durante 3 horas a -78 ° C se deja volver la mezcla de reacción a 0 ° C, luego se agrega 50 cm^3 de óxido de dietilo, 10 cm^3 de agua y 10 cm^3 de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa).). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.063-0.200 mm, altura 30 cm, diámetro 3 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón primero con el diclorometano, luego con una mezcla de diclorometano con metanol (97/3 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 20 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 8 a 15. Se obtiene un aceite color café todavía impuro que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.063 mm, altura 20 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón primero con diclorometano luego con una mezcla de diclorometano con metanol (97/3 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 20 cm^3. Se reúne y se concentra en seco las fracciones 5 a 25 y se cromatografía nuevamente sobre una misma columna, y en las mismas condiciones pero eluyendo con diclorometano. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 12 a 20. Se obtiene 0.3 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(pirid-2-il-sulfonilmetil)azetidin-3-ol, bajo la forma de un merengue blanco.

La 2-metilsulfonil-piridina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 20 g de tungstato de sodio dihidrato, en 10 cm ^{3} de agua, se agrega agitando bajo argón 0.25 cmn^3 de ácido acético al 100%, luego 7.0 g de 2-metilsulfanil-piridina. Se calienta esa mezcla a 65° C, se filtra lentamente en 15 minutos 10 cm^3 de agua oxigenada al 30%, luego se agita a 85° C durante 30 minutos, luego se enfría la mezcla a +10 cm^3. Se agrega al medio 1.0 cm^3 de amoniaco al 32%, 5.0 cm^3 de una solución acuosa al 37.5% de hidrógenosulfito de sodio, luego 10 cm^3 de agua y 50 cm^3 de diclorometano. Se decanta la mezcla, se seca la mezcla orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). El aceite incoloro obtenido se diluye con 50 cm^3 de éter de petróleo y la goma insoluble se filtra, se retoma con 30 cm^3 de diclorometano. Se concentra en seco la solución obtenida a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 3.5 g de 2-metilsulfonil-piridina, bajo la forma de un aceite incoloro.

La 2-metilsulfanil-piridina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 11.0 g de 2-mercaptopiridina en 105 cm^3 de hidróxido de sodio 1N, se agrega lentamente 6.2 cm ^{3} de yoduro de metilo. La mezcla de reacción, cuya temperatura se elevó a 30 ° C, se enfría a temperatura ambiental. Después de agitar durante 2 horas, se extrae la mezcla con 100 cm^3 de diclorometano, se seca a fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y se concentra en seco a 50° C bajo presión reducida (2.7 kPa). Se purifica el aceite obtenido mediante destilación bajo presión reducida. Se obtiene 9.0 g de 2-metilsulfanil-piridina, bajo la forma de un líquido incoloro, pE – 84° C/45 mm Hg.

Ejemplo 21

La 3-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilmetilsulfonil}piridina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 20 a partir de 0.15 g de 3-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilidenemetilsulfonil}piridina, 20 cm^3 de una mezcla 50/50 de diclorometano con etanol y 80 mg de hidroboruro de sodio. Se obtiene 0.11 g de 3-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilmetilsulfonil}piridina, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 2.75 a 2.95 (mt : 3H); 3.35 (mt : 2H); 3.43 (d, J = 6.5 Hz : 2H); 4.25 (s : 1H); de 7.20 a 7.40 (mt : 8H); 7.54 (ddd, J = 8-5 y 1Hz : 1H); 8.18 (ddd, J =8-2,5 y 1.5 Hz : 1H); 8.90 (dd, J = 5 y 1.5 Hz : 1H; 9.11 (dd, J = 2.5 y 1 Hz : 1H)].

La 3-{1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-azetidin-3-ilidenemetilsulfonil}piridina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 20, a partir de 0.8 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(pirid-3-il-sulfonilmetil)azetidin-3-ol, 50 cm^3 de diclorometano, 0.22 cm^3 de cloruro de metilsulfonil y 0.8 g de 4-dimetilaminopiridina. Se obtiene 0.50 g de 3-{1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-azetidin-3-ilidenemetilsulfonil}piridina, bajo la forma de un polvo color crema.

El 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(-pirid-3-il-sulfonilmetil)azetidin-3-ol se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 20, a partir de 3.3 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-azetidin-3-ona, 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 3.5 g de 3-metilsulfonil-piridina, y 2.4 g de terbutilato de potasio. Se obtiene 1.4 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(-pirid-3-il-sulfonilmetil)azetidin-3-ol, bajo la forma de un polvo blanco.

La 3-metilsulfonil-piridina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 20, a partir de 33 g de tungstato se sodio, 10 cm^3 de agua, 0.25 cm^3 de ácido acético al 100%, 9.5 g de 3-metilsulfanil-piridina, 15 cm^3 de agua oxigena al 30%, luego 2 cm^3 de amoniaco al 32% y 2 cm^3 de solución acuosa al 37.5% de

hidrógenosulfito de sodio. Se cristaliza el aceite bruto obtenido con 20 cm^3 de óxido de diisopropilo, se filtra, se escurre y se seca bajo presión reducida (2.7 kPa) los cristales. Se obtiene 4.5 g de 3-metilsulfonil-piridina, bajo la forma de cristales blancos. PF = 58° C.

La 3-metilsulfanil-piridina se puede preparar operando de la siguiente manera: a una mezcla calentada a 80° C, bajo argón, de 9.4 g de 3-aminopiridina y 100 cm^3 de dimetildisulfuro, se agrega 20 cm^3 de nitrito de isoamilo. Después de agitar durante 2 horas a 90° C, se enfría la mezcla de reacción a 20° C, se purifica mediante destilación fraccionada mediante presión reducida. Se obtiene 8.4 g de 3-metilsulfanil-piridina, bajo la forma de un líquido amarillo pálido, PE = 90° C/30 mm de mercurio.

Ejemplo 22

La 4-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilmetilsulfonil}piridina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 20, a partir de 0.15 g. de 4-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilidenemetilsulfonil}piridina, 20 cm^3 de una mezcla 50/50 de diclorometano con etanol y 80 mg de hidroboruro de sodio. Se obtiene 0.13 g. de 4-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilmetilsulfonil}piridina, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 2.75 a 2.90 (mt : 1H); 2.88 (t,J =7Hz : 2H); 3.36 (t, J = 7Hz : 2H); 3.42 (d, = 7Hz : 2H); de 4.25 (s : 1H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H); 7.75 (d ancho, J = 6 Hz : 2H); 8.93 (d ancho, J =6 Hz : 2H)].

La 4-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilidenemetilsulfonil}piridina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 20, a partir de 0.8 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(-pirid-4-il-sulfonilmetil)azetidin-3-ol, 50 cm^3 de

diclorometano, 0.22 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo y 0.8 g de 4-dimetilaminopiridina. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.063 mm, altura 20 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (40/60 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 20 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 5 a 10. Se obtiene 0.42 g de 4-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilidenemetilsulfonil}piridina, bajo la forma de un polvo cristalino blanco.

El 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(-pirid-4-il-sulfonilmetil)azetidin-3-ol se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 20, a partir de 2.5 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]azetidin-3-ona, 50 cm^3 de tetrahidrofurano, 2.6 g de 4-metilsulfonil – piridina, y 1.8 g. de tertiobutilato de potasio. Se purifica el producto bruto obtenido mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.04-0.063 mm, altura 30 cm, diámetro 3 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con diclorometano, luego con una mezcal de diclorometano con etanol (98/2 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 20 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 8 a 27. Se obtiene un polvo color crema que se cristaliza en 5 cm^3 de acetonitrilo. Se filtra, se escurre y se seca los cristales bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 1.4 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-(-pirid-4-il-sulfonilmetil)azetidin-3-ol, bajo la forma de cristales blancos PF = 130° C.

La 4-metilsulfonil-piridina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 20, a partir de 14 g de tungstato de sodio, 4 cm^3 de agua, 0.05 cm^3 de ácido acético al 100%, 3.3 g de 4-metilsulfanil-piridina, 6.5 cm^3 de agua oxigenada al 30%, luego 0.25 cm^3 de amoniaco al 32% y 1 cm^3 de solución acuosa al 37.5% de hidrógenosulfito de sodio. Se cristaliza el aceite bruto obtenido con 10 cm^3 de

óxido de diisopropilo, se filtra, se escurre y se seca los cristales bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 2.6 g de 4-metilsulfonil-piridina, bajo la forma de cristales blancos.

La 4-metilsulfanil-piridina se puede preparar tal y como se describe en el ejemplo 20, a partir de 11.0 g de 4-mercaptopiridina, 105 cm^3 de hidróxido de sodio 1N, y 6.2 cm^3 de yoduro de metilo. Se purifica el aceite bruto obtenido mediante destilación bajo presión reducida. Se obtiene 4.0 g de 4-metilsulfanil-piridina, bajo la forma de una pasta blanca, pEb = 120° C/45 mm de mercurio.

Ejemplo 23

La 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]azetidina se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 0.50 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetileno]azetidina disuelta en 25 cm^3 de metanol anhidro y 25 cm^3 de diclorometano anhidro, se agrega, bajo argón 78 mg de borohidruro de sodio. Después de agitar durante 24 horas, se agrega 80 cm^3 de agua y 50 cm^3 de diclorometano, se decanta, se lava con 80 cm^3 de agua, luego 80 cm^3 de una solución acuosa saturada de bromuro de sodio. Se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtra la misma luego se evapora en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.02-0.04 mm, altura 20 cm, diámetro 14 cm), eluyendo bajo una presión de 0.7 bar de argón con una mezcla ciclohexano con acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 60 a 82. Se obtiene 0.29 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil] azetidina bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 2.75 a 2.95 (mt : 1H); 2.88 (t, J = 7 Hz :

2H); 3.36 (t, J = 7Hz : 2H); 3.41 (d, J = 7 Hz : 2H); 4.26 (s : 1H); 7.13 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 7.20 a 7.35 (mt : 8 H); 7.44 (mt : 2H)].

Ejemplo 24

La 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetileno]azetidina se puede preparar operando de la siguiente manera: a 18.8 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]azetidin-3-ol disuelto en 800 cm^3 de diclorometano a temperatura ambiental, se agrega 4.3 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo, luego en pequeñas porciones, 16 g de 4-dimetilamino piridina. Después de 22 horas, se lava la mezcla de reacción 3 veces con 700 cm^3 de agua, luego 700 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtra la misma luego se evapora en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo (25 g) sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.02-0.04 mm, altura 36 cm, diámetro 8.5 cm), eluyendo bajo una presión de 0.7 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (90/10 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 250 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 2 a 148. Se obtiene 2.79 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetileno] azetidina bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 3.91 (mt : 2H); 4.88 (mt : 2 H); 4.51 (s : 1H); 6.15 (mt : 1H); 7.08 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); de 7.25 a 7.40 (mt : 8H); 7.40 (mt : 2H)].

El 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil]azetidin-3-ol se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 13.2 g de (3,5-difluorofenil)metilsulfona en 800 cm^3 de tetrahidrofurano, se agrega gota por gota 42.9 cm^3 de butillitio 1.6M en el hexano. Después de 0.5 hora a –70° C y 0.5 hora a –30° C, se agrega gota por gota a –70° C, 14 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]

azetidin-3-ona disuelta en 150 cm de tetrahidrofurano. Después de 3 horas a –70° C, se vierte a mezcla de reacción sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 2 veces con 400 cm^3 de agua luego 400 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca la misma con sulfato de magnesio, se filtra, luego se evapora en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo (25.14 g) sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.04 mm, altura 31 cm, diámetro 7.5 cm), eluyendo bajo una presión de 0.5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (85/15 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 200 cm^3. Se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 13 a 16. Después de cristalización en el éter etílico, filtración y secado, se obtiene 4.5 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)sulfonilmetil] azetidin-3-ol bajo la forma de un sólido blanco.

La (3,5-difluorofenil)metilsulfona se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 13.3 g de (3.5-difluorofenil)metilsulfuro disuelto en 450 cm^3 de metanol, se agrega 225 cm^3 de agua y, en pequeñas cantidades a 5° C, 56.3 g de oxona^R. Después de 20 horas a temperatura ambiental se diluye la mezcla de reacción con diclorometano y agua, y se decanta. Se lava la fase orgánica 2 veces con 700 cm^3 de agua, luego 700 cm^3 de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca la misma con sulfato de magnesio, se filtra, luego se evapora en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 13.2 g de (3,5-difluorofenil)metilsulfona bajo la forma de un sólido blanco.

El (3,5-difluorofenil)metilsulfuro se puede preparar operando de la siguiente manera: A 11.8 cm^3 de 1-bromo-3,5-difluorobenceno diluido en 200 cm^3 de éter etílico, se agrega gota por gota 64 cm^3 de n-butillitio 1.6M en el hexano. Después de 0.5 hora a –70° C, se adiciona gota por gota a –70° C, 14.2 g de

328

metiltiosulfonato de S-metilo disuelto en 60 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de 3 horas a –70° C, luego 18 horas a temperatura ambiental, se vierte la mezcla de reacción sobre una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 2 veces con 300 cm^3 de agua, luego 300 cm^3 de solución acuosa saturada de bromuro de sodio, se seca la misma con sulfato de magnesio, se filtra, luego se evapora en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se obtiene 13.3 g de (3,5-difluorofenil)metilsulfuro bajo la forma de un aceite color amarillo.

Ejemplo 25

A una solución de 0.40 g de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-(fenilsulfanil)-azetidina en 20 cm^3 de diclorometano, se agrega, a temperatura ambiental, 0.25 g de ácido metacloroperbenzoico. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiental, se lava la mezcla de reacción con 30 cm^3 de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7kPa). Después de cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 25 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0.8 bar de argón con una mezcla acetato de etilo/ciclohexano (20/80 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 60 cm^3, se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 9 a 16, retomadas en el heptano para aislar 100 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(RS)-fenilsulfinil]-azetidina bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 3.01 (t ancho, J =

7.5Hz : 1H); 3.32 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.45 (t ancho, J = 7.5 Hz : 2H); 3.59 (mt : 1H); 4.45 (s ancho: 1H); de 7.15 a 7.65 (mts : 13H)].

Ejemplo 26

A una solución de 0.80 g de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-(fenilsulfanil)-azetidina en 3.4 cm^3 de agua, 3.4 cm3 de ácido acético, 3.4 cm^3 de etanol y 1.7 cm^3 de ácido sulfúrico, se agrega, en varias porciones 1.2 g de ozona^R. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiental, se diluye la mezcla de reacción con 100 cm^3 de diclorometano, se lava 3 veces con 100 cm^3 se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7kPa). Después de cromatografía sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.06-0.200 mm, altura 40 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0.8 bar de argón con una mezcla acetato de etilo/ciclohexano (20/80 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 60 cm^3, se reúne y se concentra en seco, bajo presión reducida (2.7 kPa) las fracciones 9 a 15, retomadas en el heptano, se filtra y se seca el sólido para aislar 0.23 g de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-(fenilsulfonil)-azetidina bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 3.35 a 3.50 (mt : 4H); 3.96 (mt : 1H); 4.44 (s : 1H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H); 7.57 (t ancho, J = 7.5 Hz : 2H); de 7.68 (tt, J = 7.5 y 1.5 Hz : 1H); 7.88 (d ancho, J = 7.5 Hz : 2H)].

Ejemplo 27

A una solución de 0.6 g de 5-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ilideno}-metilsulfonil-metil)-tien-2-il-carboxilato de metilo en 70 cm^3 de metanol enfriada hacia 0° C, se agrega 43.5 mg de borohidruro de sodio. Se agita el medio de reacción durante 15 minutos a esta temperatura, luego 5 horas a 20° C antes de

ser nuevamente enfriado hacia 0° C y se le agrega 8.7 mg de borohidruro de sodio. Después de 18 horas a temperatura ambiental, se concentra en seco bajo presión reducida la mezcla (2.7 kPa) la mezcla de reacción. Se adiciona al residuo obtenido 100 cm^3 de diclorometano y 20 cm^3 de agua destilada. Se decanta la mezcla, se lava la fase orgánica 2 veces con 20 cm^3 de agua destilada, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía–flash sobre gel de sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (70/30 en volúmenes)]. Se obtiene 0.18 g de (RS)-5-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-metilsulfonil-metil)-tien-2-il-carboxilato de metilo bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2.60 (t, J = 7.5 Hz : 1H); 2.86 (s : 3H); 3.14 (mt : 2H); de 3.20 a 3.35 (mt : 1H); 3.45 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.82 (s : 3H); 4.47 (s : 1H); 5.27 (d, J = 11 Hz : 1H); 7.28 (d, J = 4Hz : 1H); de 7.30 a 7:50 (mt : 8H); 7.72 (d, J = 4 Hz : 1H)].

El 5-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ilideno}-metilsulfonil-metil)-tien-2-il-carboxilato de metilo se puede obtener de la siguiente manera: A una solución de 6.12 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona en 200 cm^3 de tetrahidrofurano se agrega, a temperatura ambiental bajo atmósfera de argón, 5.15 g de 5-(metilsulfonilmetil)tien-2-il-carboxilato de metilo, luego se enfría a –70° C la suspensión obtenida. Se agrega sucesivamente 2.47 g de *tert*-butilato de potasio, luego después de 1 hora 30 a esa temperatura una solución de 1.7 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo en 8 cm^3 de éter etílico en 2 minutos. Se mantiene el medio de reacción durante 1 hora a –70° C, luego se deja subir la temperatura hacia 20° C antes de filtrar 80 cm^3 de agua destilada. Se saca el tetrahidrofurano bajo presión reducida y se extrae el residuo acuoso obtenido con 500 cm^3 de diclorometano. Se decanta la mezcla, se lava la fase orgánica 3 veces con 80 cm^3 de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo

presión reducida (2.7 kPa). Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía flash sobre gel de sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (70/30 en volúmenes)]. Se obtiene 1.6 g de 5-({1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ilideno}-metilsulfonil-metil)-tien-2-il-carboxilato de metilo bajo la forma de un merengue color crema.

El 5-(metilsulfonilmetil)tien-2-il-carboxilato de metilo se puede obtener de la siguiente manera: A la solución de 73 g de 5-(bromometil) tien-2-il-carboxilato de metilo en 150 cm^3 de etanol, se agrega 31.7 g de metilsulfinato de sodio y se calienta al reflujo la suspensión obtenida durante 7 horas. Luego se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) el medio de reacción. Se extra el residuo mediante 4 veces 500 cm^3 de acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 250 cm^3 de agua destilada y 250 cm^3 de una solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas de una manera incompleta bajo presión reducida. Se aísla mediante filtración el sólido obtenido, se enjuaga 3 veces con 25 cm^3 de acetato de etilo helado y suministra 21.4 g de 5-(metilsulfonilmetil)tien-2-il-carboxilato de metilo bajo la forma de un polvo color crema.

El 5-(bromometil)tien-2-il-carboxilato de metilo se puede preparar según el método descrito por Wityah J. Y coll., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1995), 5(18), 2097-100.

Ejemplo 28

La (RS)-1-[bis(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]azetidin-3-1-il-ciclopropil-amina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 3 g de 1-[bis(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil-metil)-metileno]-azetidina en 30 cm^3 de diclorometano, a una temperatura cercana a los 24° C bajo

382

atmósfera inerte de argón, se agrega 2.52 cm^3 de ciclopropilamina. Después de 39 horas a una temperatura cercana a los 24° C, se concentra el medio de reacción bajo presión reducida (3 mbar) a una temperatura cercana a los 40° C. De esta manera, se obtienen 3.26 g de un merengue amarillo pálido, el cual se retoma con 30 cm^3 de diclorometano y 2.52 cm^3 de ciclopropilamina. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 21° C, bajo atmósfera inerte de argón, durante 87 horas, luego se concentra la misma bajo 3 mbar a una temperatura cercana a los 40° C. Se obtiene así 3.64 g de (RS)-1-[bis(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]azetidin-3-1-il-ciclopropil-amina bajo la forma de un merengue amarillo pálido [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.29 (mt : 1H); de 0.40 a 0.75 (mt : 3H); 2.50 (mt : 1H); 2.73 (s : 3H); 2.90 (mf : 1H); de 3.45 a 3.70 (mt : 3H); 4.36 (s ancho : 1H); de 4.60 a 4.80 (mf esparcido : 1H); 6.87 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); de 7.20 a 7.40 (mt : 10H)].

Ejemplo 29

La (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]azetidin-3-il}-(2-pirolidin-1-il-etil)-amina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]azetidina en 0.5 cm^3 de diclorometano, a una temperatura cercana a los 21° C, bajo atmósfera inerte de argón, se agrega 0.076 cm^3 de 1-(2-aminoetil)pirolidina. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 21° C, bajo atmósfera de argón, durante 22 horas, se concentra la misma bajo flujo de aire a una temperatura cercana a los 42° C, luego se seca el residuo bruto obtenido bajo presión reducida (cerca de 3 mbar) a una temperatura cercana a los 40° C. Se obtiene la (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]azetidin-3-il}-(2-pirolidin-1-il-etil)-amina bajo la forma de un merengue color ocre [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 1.75

a 1.95 (mt : 4H); de 2.55 a 2.85 (mt : 6H); 2.79 (s : 3H); 2.91 (t, J = 6.5 Hz : 2H); 3.06 (d, J = 8.5Hz : 1H); 3.17 (d, J = 8.5Hz : 1H); 3.32 (d, J = 8.5Hz : 1H); 3.41 (de J = 8.5Hz : 1H); 4.31 (s : 1H); 4.56 (s : 1H); 6.88 (tt, J = 8.5 y 2.5 Hz : 1H); 7.22 (s : 4H); 7.25 (s : 4H); 7.34 mt : 2H)].

Ejemplo 30

La (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metano-sulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metil-amina se puede preparar según el ejemplo 29 a partir de 50 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)-metileno]-azetidina, 0.5 cm^3 de diclorometano, y 0.3 cm^3 de una solución de metilamina en el tetrahidrofurano (solución 2M). Se obtiene la (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metil-amina bajo la forma de una goma amarilla [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 2.00 a 2.20 (mf esparcido : 1H); 2.62 (s : 3H); 2.76 (s : 3H); 3.04 (d, J = 9 Hz : 1H); 3.18 (d, J = 9Hz : 1H); 3.37 (AB, J = 9Hz : 2H); 4.31 (s : 1H); 4.55 (s : 1H); 6.89 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 7.22 (s : 4H); 7.24 (s : 4H); 7.32 mt : 2H)].

Ejemplo 31

La (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-isobutil-amina se puede preparar según el ejemplo 29 a partir de 50 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)-metileno]-azetidina, 0.5 cm^3 de diclorometano, y 0.0596 cm^3 de isobutilamina. Se obtiene la (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-isobutil-amina bajo la forma de un merengue blanco. [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.01(2d, J = 7Hz : 6H); de 1.70 a 2.15 (mf esparcido : 1H); 1.76 (mt : 1H); 2.51 (dd, J = 10.5 y 7 Hz : 1H); 2.76 (s : 3H); 2.80 (dd, J = 10.5 y 6Hz :

1H); 3.01 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.14 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.32 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.44 (d, J = 8.5Hz : 1H); 4.32 (s : 1H); 4.58 (s : 1H); 6.88 (tt, J = 8.5 çy 2.5 Hz : 1H); de 7.15 a 7.30 (mt : 8H); 7.35 (mt : 2H)].

Ejemplo 32

La (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-etil-amina se puede preparar según el ejemplo 29 a partir de 50 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)-metileno]-azetidina, 0.5 cm^3 de diclorometano, y 0.3 cm^3 de una solución de etilamina en el tetrahidrofurano (solución 2M). Se obtiene la (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-etil-amina bajo la forma de una goma amarilla [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.22 (t, J = 7 Hz : 3H); de 2.70 a 2.85 (mt : 2H); 2.77 (s : 3H); de 2.95 a 3.10 (mf : 1H); 3.05 (d, J = 8.5Hz : 1H); 3.17 (d, J = 8.5Hz : 1H); 3.33 (d, J ≈ 8.5Hz : 1H); 3.40 (d, J = 8.5Hz : 1H); 4.30 (s : 1H); 4.54 (s : 1H); 6.89 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); de 7.15 a 7.30 (mt : 8H); 7.34 (mt : 2H)].

Ejemplo 33

La (RS)-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina se puede preparar según el ejemplo 29 a partir de 50 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)-metileno]-azetidina, 0.5 cm^3 de diclorometano, y 0.659 cm^3 de N,N-dimetiletilenediamina. Se obtiene la (RS)-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.32 (s : 6H); 2.53 (t, J = 6Hz : 2H); 2.79 (s : 3H); de 2.94 (t, J = 6Hz : 1H);

3.41 (d, J = 8.5Hz : 1H); 4.30 (s : 1H); 4.55 (s : 1H); 6.88 (tt, J = 9 y 2.5Hz : 1H); 7.21 (s : 4H); 7.24 (s : 4H); 7.34 (mt : 2H)].

Ejemplo 34

La (RS)-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metano-sulfonil-metil]-3-metil-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: A una suspensión de 400 mg de magnesio en virutas en 2.5 cm^3 de dietiléter anhidro, se agrega bajo atmósfera de argón, a una temperatura cercana a los 24° C, algunas gotas de yoduro de metilo puro, luego 1 cm^3 de yoduro de metilo en solución en 22.5 cm^2 de dietiléter. Se agita la suspensión obtenida durante 30 minutos a una temperatura cercana a los 24° C, luego se enfría la misma a una temperatura cercana al 0° C con una mezcla hielo + agua. Se agrega, a una temperatura cercana al 0° C, 1.65 g de complejo $CuBr.Me_2S$, luego se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos a una temperatura cercana al 0° C. A la suspensión amarilla obtenida se le agrega, a una temperatura vecina al 0° C, una solución de 0.5 g de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)-metileno]-azetidina en una mezcla de 1 cm^3 de tetrahidrofurano y 1 cm^3 de dietiléter. Se agita la suspensión obtenida durante 4 horas a una temperatura cercana al 0° C, luego a una temperatura cercana a los 25° C durante 16 horas. Se diluye la suspensión negra obtenida con 100 cm^3 de acetato de etilo y 15 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de amonio se filtra la mezcla de reacción sobre vidrio sinterizado cubierto de celita, luego e enjuaga el residuo sólido con acetato de etilo, luego con agua. Después de decantación del filtrado, se separa la fase orgánica, se lava la misma con 10 cm^3 de agua, 10 cm^3 de solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio sinterizado, y se concentra bajo presión reducida (20 mbar) a una temperatura cercana a los 43° C. De esta manera, se obtiene 550 mg de un

merengue anaranjado, el cual se purifica mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice [14 placas preparativas Merck Kieselgel 60F-254; 20x20 cm; grosor 0.5 mm; depósito en solución en el diclorometano], eluyendo mediante una mezcla metanol-diclorometano (0.5/99.5 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado mediante una mezcla metanol-diclorometano (15/85 en volúmenes, filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida, a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 290 mg de un merengue blanco, el cual se disuelve en 15 cm^3 de diclorometano anhidro y se pone en reacción con 500 mg de resina tiofenol (proveedor Argonaut, 1.45 mMol/g) y 1 g de resina etileno-diamina (0.8 mMol/g) durante 38 horas a una temperatura vecina a los 20° C. Se filtra la suspensión sobre vidrio sinterizado, se enjuaga las resinas con diclorometano, y se concentra el filtrado bajo presión reducida (5 mbar) a una temperatura cercana a los 43° C se obtiene 272.8 mg de un merengue blanco, el cual se disuelve en 2 cm^3 de diclorometano, y se pone en reacción con 1 cm^3 de etilenodiamina durante 72 horas a una temperatura cercana a los 24° C. Se retoma el residuo bruto obtenido con 50 cm^3 de acetato de etilo y 10 cm^3 de agua. Después de decantación, se lava la fase orgánica con 10 cm^3 de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, 10 cm^3 de una solución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio, 10 cm^3 de agua, 10 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio sinterizado, y se concentra bajo presión reducida (8 mbar) a una temperatura cercana a los 42° C se obtiene 263.4 mg de un merengue amarillo pálido, el cual se purifica mediante cromatografía preparativa sobre capa delgada sílice [7 placas preparativas Merck Kieselgel 60F-254; 20x20 cm; grosor 0.5 mm; depósito en solución en el diclorometano], eluyendo con una mezcla metano-diclorometano (0.5/99.5 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado con una mezcla metanol-diclorometano

(15/85 en volúmenes), filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 191.4 mg de (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-3-metil-azetidina bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.75 (s : 3H); 2.67 (s : 3H); 2.74 (d ancho, J = 7.85 Hz : 1H); 2.93 (d, J = 7.85 Hz : 1H); 3.21 (d ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.46 (d, J = 7.5 Hz : 1H); 4.33 (s ancho : 2H); 6.87 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 7.12 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 35

La (RS)-1-(2-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilsulfanil}-etil)-4-metil-piperazina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 99 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil)-metileno]-azetidina en 2 cm^3 de diclorometano, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 128 mg de 1-(etanotiol-2il)-4-metil-piperazina. Después de agitar durante una noche a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 706 mg de resina de Merrifield (1.7 mMol/g). Después de agitar una noche a una temperatura cercana a los 20° C, se filtra la suspensión y se enjuaga la resina 2 veces con un 1 cm^3 de diclorometano. Se concentra el filtrado bajo presión reducida. De esta manera se obtiene 125 mg de un aceite blanco que se purifica mediante cromatografía sobre sílice (13 cm^3 de sílice 0.06-0.2 mm), eluyendo con una mezcla metanol-diclorometano (0/100, luego 5/95 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene de esta manera 62 mg de (RS)-1-(2-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilsulfanil}-etil)-4-metil-piperazina bajo la forma de cristales blancos [Espectro de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2.15 (s : 3H); 2.30 y

2.41 (2mfs : 8H); 2.55 (mt: 2H); 2.85 (s : 3H); 3.02 (mt : 2H); 3.09 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.38 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.42 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.79 (d, J= 8.5 Hz : 1H); 4.68 (s : 1H); 5.37 (s : 1H); de 7.30 a 7.50 (mt : 11H)].

Ejemplo 36

La (RS)-(2-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilsulfanil}-etil)-dimetil-amina se puede preparar tal y como en el ejemplo 35, a partir de 99 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil)-metileno]-azetidina, 2 cm^3 de diclorometano, 84 mg de 2-(dimetilamino)-etanotiol, y 706 mg de resina de Merrifield (1.7 mMol/g). Se obtiene así 36 mg de (RS)-(2-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilsulfanil}-etil)-dimetil-amina bajo la forma de un polvo blanco hueso.

Ejemplo 37

La (RS)-{1-[[4-(clorometil)-fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-etil-amina se puede preparar de la siguiente manera: se agita durante 2 horas a una temperatura cercana a los 20° C una solución de 40 mg de (RS)-{1-[[4-(clorometil)-fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]-azetidina en 0.1125 cm^3 de etilamina (solución 2M en el tetrahidrofurano), que contiene un grano de yoduro de sodio, luego se diluye la misma con 20 cm^3 de acetato de etilo con 5 cm^3 de una solución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. Se lava la fase orgánica separa con 5 cm^3 de agua, 5 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio sinterizado y se concentra bajo presión reducida (15 mbar) a una temperatura cercana a los 40° C,

se purifica el aceite amarillo obtenido mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice [2 placas preparativas Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; grosor 0.5 mm; depósito en solución en el diclorometano], eluyendo con una mezcla metano-diclorometano (3/97 en volúmenes). Después de elución de la zona que corresponde al producto buscado con una mezcla metanol-diclorometano (15/85 en volúmenes), filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 17 mg de (RS)-{1-[[4-(clorometil)-fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-etil-amina bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 1.11 (t, J = 7 Hz : 3H); de 2.10 a 3.55 (mt : 8H); 2.95 (s : 3H); 4.44 (s : 1H); 5.09 (s : 1H); de 7.10 a 7.55 (mt : 11H)].

La (RS)-{1-[[4-(clorometil)-fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 590 mg de (RS)-[4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]-azetidin-1-il}-metil)-fenil]-metanol en 5 cm^3 de diclorometano anhidro se agrega, a una temperatura cercana a los 21° C, 0.525 cm^3 de N,N-diisopropil-etilamina, luego 0.19 cm^3 de cloruro de metano sulfonilo. Después de 1 hora a una tempera cercana a los 21° C, se agrega 2 cm^3 de una mezcla metanol/diclorometano (2.5/97.5 en volúmenes), luego después de 5 minutos, se concentra la mezcla de reacción reducida (20 mbar) a una temperatura cercana a los 40° C. Se purifica el merengue amarillo obtenido mediante cromatografía sobre sílice (50 g de sílice 0.06-0.2 mm contenidos en una mezcla metanol/diclorometano (0/100 luego 1/99 en volúmenes), recogiendo fracciones de 10 cm^3. se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 421.2 mg de (RS)-{1-[[4-

(clorometil)-fenil]-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]-azetidina bajo la forma de un merengue amarillo.

El (RS)-[4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]-azetidin-1-il}-metil)-fenil]-metanol se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 420 mg (RS)-[4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]-azetidin-1-il}-metil)-benzaldeido en 7 cm^3 de metanol, enfriada a una temperatura cercana al 0° C (hielo + agua) se agrega por porciones 49 mg de tetrahidroboruro de sodio. Después de 2 horas a una temperatura cercana al 0° C, se concentra el medio de reacción bajo presión reducida (15 mbar) a una temperatura cercana a los 35° C. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía sobre sílice (40 g de sílice 0.06-0.2 mm contenidos en una columna de diámetro 3 cm), eluyendo con una mezcla metanol/diclorometano (1/99 luego 2.5/97.5 en volúmenes), recogiendo fracciones de 10 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 418 mg de (RS)-[4-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metileno]-azetidin-1-il}-metil)-fenil]-metanol bajo la forma de un merengue blanco.

Ejemplo 38

La (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-isobutil-amina se puede preparar según el ejemplo 29 a partir de 50 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-(metilsulfonil)-metileno]-azetidina, 0.5 cm^3 de diclorometano, y 0.05 cm^3 de isobutilamina. Se obtiene 57 mg de la (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-isobutil-amina bajo la forma de un merengue amarillo pálido [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 1.01 (d, J = 7.5 Hz : 6H); 1.76 (mt : 1H); 2.47 (dd, J = 10.5 y 7.5 Hz : 1H); de 2.75

a 2.85 (mt : 1H); 2.79 (s : 3H); 2.82 (dd, J = 10.5 y 5.5 Hz : 1H); 3.00 (d, J = 9 Hz : 1H); 3.10 (d, J= 9 Hz : 1H); 3.31 (d, J = 9 Hz : 1H); 3.40 (d, J = 9 Hz : 1H); 4.30 (s : 1H); 4.74 (s : 1H); 7.13 (d, J = 8.5 Hz : 2H); de 7.15 a 7.25 (mt : 6H); 7.96 (s ancho : 1H); 8.31 (s ancho : 2H)].

Ejemplo 39

La (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-ciano-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 99 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)-(metilsulfonil)-metileno]-azetidina en 2.5 cm^3 de dimetilsulfóxido, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 17 mg de cianuro de potasio. Se calienta la solución amarilla, luego color café obtenida durante 15 minutos a una temperatura cercana a los 40° C, luego se enfría la misma a una temperatura cercana a los 20° C. Se concentra el medio de reacción bajo presión reducida, luego se retoma con 10 cm^3 de diclorometano, se lava 3 veces con 5 cm^3 de agua. Se seca la fase orgánica obtenida sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene así 100 mg de una pasta amarilla que se purifica mediante cromatografía sobre sílice (10 cm^3 de sílice 0.06-0.2 mm contenidos en una columna de diámetro 1 cm), eluyendo con diclorometano. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 60 mg de (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil)]-3-ciano-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina bajo la forma de una pasta amarilla [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 2.94 (s : 3H); 3.07 (d, J = 7.5 Hz : 1H); de 3.20 a 3.40 (mt : 1H); 3.61 (d ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.68 (d ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 4.64 (s : 1H); 5.51 (s : 1H); de 7.25 a 7.50 (mt : 11H)].

Ejempl 40

La (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-(1-ciclopropil-etil)-amina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 53 mg (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina en 2 cm^3 de 1.2-dicloroetano, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.03 cm^3 de ciclopropilmetilcetona, 0.006 cm^3 de ácido acético, luego 32 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante 18 horas, luego se agrega 2 cm^3 de una solución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. Después de decantación, se concentra la fase orgánica bajo presión reducida. Se obtiene así 60 mg de un aceite viscoso amarillo, el cual se tritura con oxido de isopropilo, éter de petróleo. Después de secado bajo 0.1 mbar, se obtiene 55 mg de un residuo que se purifica mediante cromatografía sobre sílice (4 cm^3 de sílice 0.06-0.2 mm contenidos en una columna de diámetro 1.2 cm), eluyendo con una mezcla metanol/diclorometano (0/100 luego 5/95 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones que solo contienen el producto buscado, y se purifica nuevamente las mismas mediante cromatografía sobre sílice (4 cm^3 de sílice 0.04-0.063 mm contenidos en una columna de diámetro 1.2 cm), eluyendo con una mezcla metanol/diclorometano (0/100 luego 1/99 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 20 mg de (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-(1-ciclopropil-etil)-amina

[Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): se observa una mezcla de diastereoisómero, de 0.00 a 0.30 y de 0.40 a 0.80 (mts : 5H); 1.09 y 1.17 (2d, J = 6.5 Hz : 3H en totalidad); 1.87 (mt : 1H); de 2.55 a 2.75, de 2.75 a 2.95 y de 3.25 a 3.55 (mts : 4H); 2.68 (s: 3H); 3.12 (d, J = 8.5 Hz : 1H); de 3.80 a 3.90 (mt : 1H);

4.42 y 4.43 (2s : 1H en totalidad); 4.79 y 4.84 (2s : 1H en totalidad); 6.89 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 7.16 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

La (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 250 mg de (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-ciano-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina en 10 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro, enfriada a una temperatura cercana al 0° C, se le agrega gota por gota 1.27 cm^3 de una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1.5M en el tetrahidrofurano. Después de 30 minutos a una temperatura cercana al 0° C, luego 4 horas a una temperatura cercana a los 20° C, se enfría nuevamente la solución a una temperatura de 0° C. Se agrega sucesivamente 6.35 cm^3 de agua, luego 1.06 cm^3 de ácido clorhídrico acuoso (12N). Después de decantación, se extrae la fase acuosa 3 veces con 10 cm^3 de acetato de etilo. Se reúne las fases orgánicas, se seca las mismas sobre sulfato de magnesio, se seca y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene así 0.42 g de un aceite amarillo oscuro que se purifica mediante cromatografía sobre sílice (40 cm^3 de sílice 0.063-0.2 mm contenidos en una columna de diámetro 2.7 cm), eluyendo con una mezcla metanol/diclorometano (0/100 luego 5/95 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 110 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina.

Ejemplo 41

El (RS)-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-isobutilamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-

metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.0187 cm^3 de ácido isobutírico, 0.032 cm^3 de 1,3-diisopropilcarbodiimida y 2.5 mg de 4-dimetilaminopiridina. Después de agitar durante 72 horas, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega, 2 cm^3 de agua, se decanta, luego se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida. Se purifica el residuo bruto obtenido mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice [1 placa preparativa Merck Kieselgel 60F-254; 20x20 cm; grosor 1 mm], eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-diclorometano (5/95 en volúmenes). Después de elución de la zona que corresponde al producto buscado filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 16 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-isobutilamida bajo la forma de un polvo amarillo pálido [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 1.22 (d, J = 7 Hz : 6H); 2.46 (mt : 1H); 2.69 (s : 3H); 2.99 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.23 (AB, J = 8.5 Hz : 2H); 3.40 (d, J= 8.5 Hz : 1H); 3.57 (dd, J = 14 y 4.5 Hz : 1H); 4.09 (dd, J = 14 y 7.5 Hz : 1H); 4.34 (s : 1H); 4.35 (s : 1H); 6.71 (dd, J = 7.5 y 4.5 Hz : 1H); 6.95 (tt, J = 9 y 2.5 Hz :1H); de 7.10 a 7.35 (mt : 10H)].

Ejemplo 42

El (RS)-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-ciclopropanocarboxamida se puede preparar de una manera similar al ejemplo 39 a partir de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metano-sulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina, en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, 0.0167 cm^3 de ácido ciclopropanocarboxilico, 0.032 cm^3 de 1,3-diisopropilcarbodiimida y 2.5 mg de 4-dimetilaminopiridina. Se obtiene 28 mg

de (RS)-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-ciclopropanocarboxamida bajo la forma de un polvo color beige [Espectro de R.M.N ^{1}H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 0.81 (mt : 2H); 1.01 (mt : 2H); de 1.35 a 1.55 (mt : 1H); 2.70 (s : 3H); 3.02 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.21 (AB límite, J = 8 Hz : 2H); 3.45 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.62 (dd, J = 14 y 4.5 Hz : 1H); 4.10 (dd, J = 14 y 7.5 Hz : 1H); 4.31 (s : 1H); 4.36 (s : 1H); 6.75 (dd, J = 7.5 y 4.5 Hz : 1H); 6.95 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); de 7.15 a 7.35 (mt : 10H)].

Ejemplo 43

La (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-dietil-amina se puede preparar de una manera parecida al ejemplo 40 a partir de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina, 2 cm^3 de 1,2 de dicloroetano, 0.017 cm^3 de acetaldehído, 0.006 cm^3 de ácido acético y 32 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Se obtiene así 12 mg de (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-dietil-amina bajo la forma de un polvo color blanco hueso [Espectro de R.M.N ^{1}H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 1.00 (t, J = 7 Hz : 6H); 2.49 (q, J = 7Hz : 4H); 2.54 (d, J = 13.5 Hz : 1H); 2.69 (s : 3H); 2.76 (d ancho, J = 3.5 Hz : 1H); 3.07 (d ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.15 (d, J = 13.5 Hz : 1H); 3.24 (d ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 4.06 (d ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 4.35 (s : 1H); 5.02 (s : 1H); 6.91 (mt : 1H); de 7.15 a 7.40 (mt : 10H)].

Ejemplo 44

El (RS)-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-metanosulfonamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-

difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina en 2 cm^3 de acetato de etilo, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 150 mg de resina IRA-68 anhidro, luego 0.012 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo. Después de agitar durante una noche a una temperatura cercana a los 20° C, se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtiene así 81 mg de una pasta amarilla la cual se purifica mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice [1 placa preparativa Merck Kieselgel 60F-254; 20x20 cm; grosor 1 mm], eluyendo con una mezcla acetato de etilo-diclorometano (5/95 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado, filtración sobre vidrio sinterizado, evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 25 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-metanosulfonamida bajo la forma de un polvo color amarillo pálido [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 2.70 (s : 3H); de 2.95 a 3.10 (mt : 2H); 3.05 (s : 3H); 3.22 (d ancho, J = 8 Hz : 1H); 3.52 (d, J = 8 Hz : 1H); 3.74 (dd, J = 13.5 y 8 Hz : 1H); 3.90 (dd, J = 13.5 y 5.5 Hz : 1H); 4.23 (s : 1H); 4.46 (s : 1H); 5.54 (mt : 1H); 7.00 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); de 7.05 a 7.35 (mt : 10H)].

Ejemplo 45

El (RS)-1-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-3-isopropil-urea se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina en 2 cm^3 de diclorometano, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 0.0197 cm^3 de isocianato de isopropilo. Después de agitar durante una noche a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 0.05 cm^3 de agua, después de agitar durante 15 minutos a una temperatura cercana a los 20° C, se seca la mezcla de reacción sobre sulfato de

magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido (75 mg) mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice [1 placa preparativa Merck Kieselgel 60F-254; 20x20 cm; grosor 1 mm], eluyendo con una mezcla acetato de etilo-diclorometano (5/95 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado, filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 16 mg de (RS)-1-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-3 isopropil-urea bajo la forma de un polvo color amarillo pálido [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 1.17 (, J = 7 Hz : 6H); 2.68 (s : 3H); 3.00 (d ancho, J = 8.5 Hz : 1H); 3.11 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.17 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.46 (d ancho, J = 8.5 Hz : 1H); 3.64 (dd, J = 14 y 5 Hz : 1H); 3.86 (mt : 1H); 3.96 (dd, J = 14 y 7.5 Hz : 1H); 4.15 (d, J = 8 Hz : 1H); 4.29 (s : 1H); 4.43 (s : 1H); 5.11 (mt : 1H); 6.94 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); de 7.10 a 7.30 (mt : 10H)].

Ejemplo 46

El éster de isobutil del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-carbámico se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina en 2 cm^3 de piridina, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 0.016 cm^3 de cloroformiato de isobutilo. Después de agitar durante una noche a una temperatura cercana a los 20° C, se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se obtiene así 68 mg de una pasta amarilla la cual se purifica mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice [1 placa preparativa Merck Kieselgel 60F-254; 20x20 cm; grosor 1 mm], eluyendo con una mezcla acetato de etilo-diclorometano (5/95 en volúmenes). Después de elución de la zona

correspondiente al producto buscado, filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 14 mg del éster de isobutil del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-carbámico bajo la forma de un polvo color blanco hueso [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 0.96 (d, J = 7 Hz : 6H);1.95 (mt : 1H); 2.68 (s : 3H); 3.04 (d, J = 8.5 Hz : 1H); 3.19 (s : 2H); 3.51 (d, J = 8 Hz : 1H); 3.75 (dd, J = 14 y 5 Hz : 1H); de 3.80 a 4.00 (mt : 3H); 4.30 (s : 1H); 4.34 (s : 1H); 5.63 (mf : 1H); 6.95 (tt, J = 9 y 2 Hz :1H); de 7.10 a 7.30 (mt : 10H)].

Ejemplo 47

La (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-dimetil-amina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 52 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-il}-metilamina en 2 cm^3 de acetonitrilo, se agrega a una temperatura cercana a los 20° C, 138 mg de carbonato de potasio, luego 0.0075 cm^3 de yoduro de metilo. Después de agitar durante una noche a una temperatura cercana a los 20° C, se filtra el medio de reacción sobre vidrio sinterizado, se enjuaga el sólido con diclorometano, se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo bruto obtenido (90 mg) mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice [1 placa preparativa Merck Kieselgel 60F-254; 20x20 cm; grosor 1 mm], eluyendo con una mezcla acetato de etilo-diclorometano (5/95 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado, filtración sobre vidrio sinterizado, evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 11 mg de (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-3-ilmetil}-dimetil-amina [Espectro de

R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 2.18 (s : 6H); 2.30 (d, J = 13 Hz : 1H); de 4.65 a 4.78 (mt : 1H); 2.70 (s : 3H); 2.98 (d, J = 13 Hz : 1H); 3.09 (d, J = 8 Hz : 1H); 3.32 (d, J = 7.5 Hz : 1H); 4.11 (d, J = 8 Hz : 1H); 4.35 (s : 1H); 4.94 (s : 1H); 6.92 (mt, : 1H); de 7.10 a 7.40 (mt : 10H)].

Ejemplo 48

La (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(4-metoxifenil)metilsulfonil-metil]azetidina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 400 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(4-metoxifenil)metilsulfonil-metileno]azetidina en 4.5 cm^3 de etanol, bajo atmósfera de argón, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 25.5 mg de tetrahidroboruro de sodio. Después de agitar durante 16 horas a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 26 mg de tetrahidroboruro de sodio. Se agita el medio de reacción a una temperatura cercana a los 20° C durante 4.5 horas, luego a una temperatura cercana a los 50° C durante 3 horas. Después de enfriar a una temperatura cercana a los 20° C, se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el depósito blanco obtenido con 2 cm^3 de agua y 2 cm^3 de diclorometano. Después de decantación se concentra la fase orgánica bajo presión reducida, y se purifica el merengue amarillo obtenido mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice [2 placas preparativas Merck Kieselgel 60F-254; 20x20 cm; grosor 0.5 mm], eluyendo con una mezcla metanol-diclorometano (1/99 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado con una mezcla metanol-diclorometano (10/90 en volúmenes), filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 14 mg de (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(4-metoxifenil) metilsulfonil-metil]azetidina bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 2.56 (mt : 1H); 2.58 (s : 3H); 3.20 (mt :

2H); de 3.35 a 3.55 (mt : 1H); 3.66 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.81 (s : 3H); 4.21 (d, J = 4.5 Hz : 1H); 4.26 (s ancho : 1H); 6.90 (d, J = 8.5 Hz : 2H); de 7.15 a 7.40 (mt : 10H)].

La 1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(4-metoxifenil)metilsulfonil-metileno]azetidina se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 1 a partir de 1 g (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[metilsulfonil-(4-metoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-ol, 20 cm^3 de diclorometano, 0.229 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo y 722 mg de 4-dimetilamino-piridina. Después de purificación mediante cromatografía sobre sílice atmosférica (100 g de sílice, granulometría 0.063-02 mm contenidos en una columna de diámetro 3 cm), eluyendo con diclorometano, se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones que solo contienen en el producto buscado. Se obtiene así 650 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(4-metoxifenil)metilsulfonil-metileno]azetidina bajo la forma de una goma amarilla.

El (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[metilsulfonil-(4-metoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-ol se puede preparar tal y como se describe en el ejemplo 1 a partir de 19.6 cm^3 de n-butillitio 1.6N en solución en el hexano, 5.7 g de 4-metoxibencil metil sulfona y 8.71 g de 1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-ona en 450 cm^3 de tetrahidrofurano. Se obtiene así 8.3 g de (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[metilsulfonil-(4-metoxi-fenil)-metil]-azetidin-3-ol bajo la forma de un sólido color beige.

La 4-metoxibencil-metil-sulfona se puede preparar operando tal y como se describe en el ejemplo 27 a partir de 13.6 cm^3 de cloruro de 4-metoxibencilo, 30 mg de yoduro de sodio, 14.4 g de metilsulfinato de sodio en 125 cm^3 de etanol. Se obtiene 5.75 g de 4-metoxibencil-metil-sulfona bajo la forma de un polvo blanco.

Ejemplo 49

La (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-N-acetilmorfolina se puede preparar de la siguiente manera: A 37 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético se agrega sucesivamente, a una temperatura cercana a los 20° C, 252 mg de EDCI soportado (2.3 equivalentes, el reactivo EDCI soportado es comercial y también se puede preparar según la siguiente referencia: M. Desai, L.Stramiello, Tetrahedron Letters, 34, 48, 7685-7688 (1993)), 2 cm^3 de diclorometano anhidro, 0.006 cm^3 de morfolina, luego 0.010 cm^3 de trietilamina. Después de agitar durante 12 horas a una temperatura cercana a los 20° C, se filtra la mezcla de reacción sobre vidrio sinterizado. Se lava el filtrado con 2 cm^3 de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 20° C. Se obtiene así 15 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-N-acetilmorfolina bajo la forma de un merengue color beige [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): 2.60 a 3.80 (mt : 13H); 3.93 (d, J = 10 Hz : 1H); 4.27 (s: 1H); de 6.65 a 6.85 (mt : 3H); de 7.20 a 7.40 (mt : 8H)].

Ejemplo 50

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-N-ciclohexilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 250 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 10 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.070 cm^3 de ciclohexilamina, 144 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.141 cm^3 de trietilamina, luego 4 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se

deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (25 cm^3) cubierta con 12 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionada luego eluida con una mezcla diclorometano-éter de petróleo (80/20 en volúmenes) con la ayuda de una bomba Duramat recogiendo fracciones de 1.5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a 40° C las fracciones 11 a 17. Se obtiene así 169 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexil-acetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$, δ en ppm): de 0.90 a 1.45 (mt : 6H); de 1.50 a 1.90 (mt : 4H); 2.66 (mt : 1); 2.90 (mt : 1H); de 3.00 a 3.15 (mt : 2H); 3.42 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.52 (d, J = 10.5 Hz : 1H); de 3.60 a 3.80 (mt : 1H); 4.27 (s : 1H); 5.25 (d ancho, J = 8 Hz : 1H); 6.90 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.82 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 51

La (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-N-acetilpiperidina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.012 cm^3 de piperidina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierta con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), eluyendo con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a 40° C las fracciones comprendidas entre 8 y 15 cm^3. Se obtiene así 14 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-acetilpiperidina bajo la forma de un polvo blanco cristalino [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ

en ppm): de 0.95 a 1.15 y de 1.30 a 1.50 (2mts : 6H en totalidad); 2.74 (mt : 2H); de 3.00 a 3.15 (mt : 2H); de 3.30 a 3.45 (mt : 4H); de 3.55 a 3.70 (mt : 1H); 3.95 (d, J = 10 Hz : 1H); 4.26 (s : 1H); 6.68 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.80 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)]

Ejemplo 52

La (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-acetilpirolidina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.010 cm^3 de pirolidina, 0.023 cm^3 de diisopropilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), eluyendo con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (7 kPa), a los 40° C, las fracciones comprendidas entre 11 y 19 cm^3. Se obtiene así 29 mg (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-acetilpirolidina bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 1.75 a 2.00 (mts : 4H); 2.74 (mt : 2H); de 3.00 a 3.30 (mt : 3H); de 3.35 a 3.60 (mt : 4H); 3.80 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.25 (s : 1H); 6.68 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.84 (mt : 2H); de 7.20 a 7.40 (mt : 8H)].

Ejemplo 53

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.009 cm^3 de ciclopropilamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm) acondicionada luego se eluye con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat, recogiendo fracciones de 2 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C, las fracciones 2 a 6. Se obtiene así 29 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilacetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 0.40 (mt : 2H); 0.74 (mt : 2H); 2.64 (mt : 2H); 2.89 (dd, J = 7.5 y 5 Hz : 1H); 3.08 (mt : 2H); 3.42 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.51 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.25 (s : 1H); 5.50 (mf : 1H); 6.70 (tt, J= 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.81 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 54

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloexil-N-metilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.016 cm^3 de N-metilciclohexilamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de

hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm) acondicionado, luego eluido con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat recogiendo fracciones de 2 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C, las fracciones 4 a 6. Se obtiene así 17 mg de (RS)-2-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il]-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexil-N-metilacetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (250 MHz, $(CD_3)_2SO$, d6, a una temperatura de 373K, δ en ppm): de 0.98 a 1.85 (mt : 10H); de 2.60 a 3.05 (mt : 8H); 3.26 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 4.25 (d ancho, J = 9 Hz : 1h); 4.45 (s : 1H); 7.00 (mt : 3H); de 7.25 a 7.45 (mt : 8H)].

Ejemplo 55

El (RS)-2-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il]-2-(3,5-difluorofenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il]-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.013 cm^3 de tetrahidrofurfurilamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm) acondicionado, luego eluido con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat recogiendo fracciones de 2 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C, las fracciones 3 a 8. Se obtiene así 27 mg de 2(RS)-2-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il]-2-(3,5-difluorofenil)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-acetamida bajo la forma de un merengue blanco

[Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, ($CDCl_3$), δ en ppm): de 1.65 a 1.95 (mt : 4H); 2.89 (dd, J = 7.5 y 5.5 Hz : 1H); de 3.00 a 3.20 (mt : 3H); de 3.30 a 3.60 (mt : 2H); 3.58 (d, J = 10.5 Hz : 1H); de 3.65 a 3.95 (mt : 3H); 4.25 (s : 1H); 5.81 (mt : 1H); 6.68 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.82 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 56

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.016 cm^3 de aminoetilmorfolina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm) acondicionado con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat, eluido sucesivamente con una mezcla de diclorometano-acetatoetilo (70/30 en volúmenes), recogiendo fracciones de 2 cm^3 para las fracciones 1 a 12, luego con una mezcla diclorometano-metano (98/2 en volúmenes), recogiendo fracciones de 2 cm^3 para las fracciones 12 a 27. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C, las fracciones 13 a 27. Se obtiene así 34 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.33 (t ancho, J = 5.8 Hz : 4H); 2.38 (t, J = 7 Hz : 2H); 2.65 (mt : 1H); de 2.85 a 3.20 (mt : 3H); 3.25 (q ancho, J = 7 Hz : 2H); 3.43 (mt : 1H); 3.57 (t, J = 5 Hz : 4H); 3.61 (d; J = 10.5 Hz :

1H); 4.26 (s : 1H); 5.98 (mf : 1H); 6.70 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.83 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 57

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(-etilpirolidin-2-ilmetil)-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.018 cm^3 de aminometiletilpirolidina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (de 12 mm de diámetro) cubierto con 4 cm^3 de sílice (0.060-0.200 mm) acondicionado con diclorometano con la ayuda de un aparato de vacío, elución con diclorometano entre 0 y 6 cm^3, luego con una mezcla diclorometano-metanol (95/5 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C, durante 2 horas, las fracciones que contienen el producto buscado. Se retoma la pasta amarilla así obtenida con 2 cm^3 de acetato de etilo, luego con 2 cm^3 de agua destilada. Después de agitación, se congela la mezcla, se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C la fase orgánica. Se retoma el residuo obtenido con 2 cm^3 de óxido de di-isopropilo, luego se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C. Se obtiene así 38 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(1-etilpirolidin-2-ilmetil)-acetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, agregando algunas gotas de CD_3COOD d4, δ en ppm): de 0.96 y 1.17 (2t, J = 7.5 Hz : 3H en totalidad); de 1.60

a 2.00 (mt : 4H); de 2.50 a 2.95 – de 3.10 a 3.85 (mts : 11H); de 3.95 a 4.10 (mt : 1H); 4.10 y 4.14 (2d, J = 10.5 Hz : 1H en totalidad); 5.18 y 5.25 (2s anchos : 1H en totalidad); 6.66 (mt : 1H); de 6.80 a 7.00 (mt : 2H); de 7.15 a 7.45 (mt : 8H)].

Ejemplo 58

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.012 cm^3 de isobutilamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (de 12 mm de diámetro) cubierto con 5 cm^3 de sílice (0.060-0.200 mm) acondicionado con diclorometano con la ayuda de un aparato de vacío, elución con diclorometano entre 0 y 6 cm^3, luego con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (95/5 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 40 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N- isobutilacetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 0.75 (d, J = 7.5 Hz : 6H); 1.62 (mt : 1H); 2.61 (mt : 1H); de 2.70 a 2.95 (mt : 3H); 3.03 (mt : 2H); 3.22 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 3.83 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.45 (s : 1H); 7.00 (mt : 2H); 7.08 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); de 7.25 a 7.45 (mt : 8H); 8.11 (t, J = 6 Hz : 1H)].

Ejemplo 59

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N,N-dimetilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.060 cm^3 de dimetilamina en solución 2M en el tetrahidrofurano, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (de 12 mm de diámetro) cubierto con 4.4 cm^3 de sílice (0.060-0.200 mm) acondicionado con diclorometano con la ayuda de un aparato de vacío, elución con diclorometano entre 0 y 6 cm^3, luego con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (95/5 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 13 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N,N-dimetilacetamida bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 2.70 a 2.80 (mt : 2H); 2.92 (s : 3H); 2.95 (s : 3H); de 3.00 a 3.15 (mt : 2H); 3.38 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.96 (d, J = 10 Hz : 1H); 4.26 (s : 1H); 6.69 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.81 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt, : 8H)].

Ejemplo 60

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-bencilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.013 cm^3 de bencilamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (de 12 mm de diámetro) cubierto con 4.4 cm^3 de sílice (0.060-0.200 mm) acondicionado con diclorometano con la ayuda de un aparato de vacío, elución con diclorometano entre 0 y 6 cm^3, luego con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (95/5 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 37 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-bencilacetamida bajo la forma de cristales blancos [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.67 (mt : 1H); 2.93 (mt : 1H); 3.11 (mt : 2H); 3.43 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.62 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.26 (s : 1H); 4.38 (mt, : 2H); 5.71 (mt : 1H); 6.71 (t ancho, J = 9 Hz : 1H); 6.83 (mt : 2H); de 7.10 a 7.40 (mt : 13H)].

Ejemplo 61

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexilmetilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una

solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.016 cm^3 de aminometilciclohexano, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado luego el eluido con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat, recogiendo fracciones de 2 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones 2 a 3. Se obtiene así 49 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexilmetilacetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 0.75 a 1.75 (mt : 11H); 2.65 (mt : 1H); de 2.85 a 3.15 (mt : 5H); 3.42 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.57 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.27 (s : 1H); 5.40 (mt, : 1H); 6.71 (t ancho, J = 9 Hz : 1H); 6.83 (mt : 2H); de 7.15 a 7.40 (mt : 8H)].

Ejemplo 62

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-[3-(2-oxo-pirolidin-1-il)-propil]-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.017 cm^3 de aminopropilpirolidinona, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los

20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado luego eluido con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat, recogiendo fracciones de 2 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones 4 a 12. Se obtiene así 35 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-[3-(2-oxo-pirolidin-1-il)-propil]-acetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 1.50 a 1.65 (mt : 2H); 2.04 (mt : 2H); 2.43 (t, J = 8 Hz : 2H); 2.64 (mt : 1H); 2.88 (dd, J = 7.5 y 5.5 Hz : 1H); de 3.00 a 3.30 (mt : 6H); de 3.30 a 3.45 (mt, : 3H); 3.64 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.27 (s : 1H); 6.67 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.90 (mt : 2H); 7.15 (t, J = 6 Hz : 1H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 63

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-acetil(4-metilpiperacina) se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.013 cm^3 de N-metilpiperacina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat, eluido con una mezcla diclorometano-etanol (98/02 en volúmenes), recogiendo fracciones de 2 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones 10 a 24. Se obtiene así

39 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-acetil (4-metilpiperacina) bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.83 (mt : 1H); de 2.10 a 2.45 (mt : 3H); 2.21 (s: 3H); 2.74 (mt : 2H); de 2.95 a 3.15 (mt : 2H); de 3.30 a 3.55 (mt : 4H); 3.73 (mt : 1H); 3.93 (d, J = 10 Hz : 1H); 4.25 (s : 1H); 6.69 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.78 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 64

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.014 cm^3 de neopentilamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat, eluido con una mezcla diclorometano-éter de petróleo (80/20 en volúmenes), recogiendo fracciones de 1.5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones 4 a 8. Se obtiene así 40 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.81 (s : 9H); 2.66 (mt : 1H); de 2.90 a 3.20 (mt : 5H); 3.44 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.61 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.28 (s : 1H); 5.40 (mt : 1H); 6.72 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.85 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 65

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(2-pirolidin-1-il-etil)-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.015 cm^3 de aminoetilpirolidina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat, eluido con una mezcla diclorometano-etanol (98/4 en volúmenes), recogiendo fracciones de 1.5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones 13 a 20. Se obtiene así 33 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(2-pirolidil-1-il-etil)-acetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.78 (mt : 4H); de 2.50 a 2.70 (mt : 3H); 2.54 (mt : 4H); 2.91 (dd, J = 7.5 y 5 Hz : 1H); 3.10 (mt : 2H); de 3.20 a 3.45 (mt : 3H); 3.64 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.27 (s : 1H); 6.67 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.86 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 66

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilmetil acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-

3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.011 cm^3 de ciclopropanometilamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado luego el eluido con una mezcla diclorometano-éter de petróleo (80/20 en volúmenes) con la ayuda de una bomba Duramat, recogiendo fracciones de 1.5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones 3 a 8. Se obtiene así 37 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropilmetil acetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.13 (mt : 2H); 0.45 (mt : 2H); 0.86 (mt : 1H); 2.65 (mt : 1H); 2.91 (dd, J = 7.5 y 5 Hz : 1H); de 3.00 a 3.15 (mt : 4H); 3.41 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.57 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.25 (s : 1H); 5.50 (mt : 1H); 6.70 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.84 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 67

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-propilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.015 cm^3 de propilamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se

deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado y eluido con diclorometano con la con la ayuda de una bomba Duramat. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 21 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-propilacetamida bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.84 (t; J = 7.5 Hz : 3H); 1.45 (mt : 2H); 2.65 (mt : 1H); 2.92 (dd, J = 7.5 y 5.5 Hz : 1H); de 3.00 a 3.20 (mt : 2H); 3.15 (q, J = 7 Hz : 2H); 4.43 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.56 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.26 (s : 1H); 5.39 (mt : 1H); 6.70 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.83 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 68

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-metilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.050 cm^3 de una solución de metilamina 2M en el tetrahidrofurano, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3) cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado y eluido con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 19 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-metilacetamida bajo

la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.66 (mt : 1H); 2.76 (d; J = 5 Hz : 3H); 2.93 (mt : 1H); 3.10 (mt : 2H); 3.44 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.59 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.28 (s : 1H); 5.41 (mf : 1H); 6.71 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.83 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 69

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.011 cm^3 de isopropilamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3), cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado luego eluido con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat recogiendo fracciones de 1.5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones 6 a 14. Se obtiene así 21 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropilacetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.05 (d; J = 7 Hz : 3H); 1.10 (d, J = 7 Hz : 3H); 2.65 (mt : 1H); 2.90 (dd, J = 7.5 y 5.5 Hz : 1H); de 3.00 a 3.15 (mt : 2H); 3.42 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.51 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.00 (mt : 1H); 4.26 (s : 1H); 5.19 (d ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 6.70 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.82 (mt : 2H); de 7.20 a 7.40 (mt : 8H)].

Ejemplo 70

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-piperidin-1il-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.013 cm^3 de aminopiperidina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3), cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat, eluido con una mezcla diclorometano-etanol (98/02 en volúmenes), recogiendo fracciones de 2 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones 7 a 12. Se obtiene así 33 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-piperidin-1-il-acetamida bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 0.95 a 1.85 – 2-05 y 2.29 (mts : 10H); de 2.60 a 2.80 (mt : 2H); de 3.00 a 3.20 (mt : 2H); 3.39 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 4.26 (s : 1H); 4.32 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 6.00 (s : 1H); 6.65 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.85 (mt : 2H); de 7.15 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 71

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloheptilacetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.015 cm^3 de cicloheptilamina, 29

mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (6 cm^3), cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado luego eluido con diclorometano con la ayuda de una bomba Duramat, recogiendo fracciones de 2 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones 3 a 6. Se obtiene así 24 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-cicloheptilacetamida bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 1.20 a 1.95 (mt : 12H); 2.65 (mt : 1H); 2.90 (dd, J = 7.5 y 5.5 Hz : 1H); de 3.00 a 3.15 (mt : 2H); 3.42 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.52 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 3.86 (mt : 1H); 4.26 (s : 1H); 5.31 (d ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 6.70 (tt, J = 9 y 2.5 Hz :1H); 6.82 (Mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 72

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 98 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 4 cm^3 de dicloroetano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 60 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 3 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol, se hace burbujear amoniaco durante 2 horas con agitación a una temperatura cercana a los 20° C. Se lava el medio de reacción con agua luego se deposita sobre un cartucho Varian (6 cm^3), cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), acondicionado y eluido con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (9/1 en volúmenes) con la ayuda de una bomba Duramat. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los

40° C las fracciones comprendidas entre 36 y 80 ml. Se obtiene así 32 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-acetamida bajo la forma de un polvo amorfo [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.66 (mt : 1H); 2.95 (dd, J = 7 y 5 Hz : 1H); de 2.95 a 3.15 (mt : 2H); 3.45 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 3.67 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.27 (s : 1H); de 5.20 a 5.40 (mf : 2H); 6.72 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.84 (mt, : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 73

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-acetilamino acetato de metilo se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 200 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 8 cm^3 de dicloroetano, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 100 mg de clorhidrato de éster metílico de la glicina, 115 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 6 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se lava el medio de reacción con agua, se seca, se filtra, luego se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C. Se retoma el residuo así obtenido con 1 cm^3de diclorometano, luego se deposita sobre un cartucho IST FlashPack de referencia CIL-020-005, acondicionado y eluido con la mezcla de diclorometano-acetato de etilo (95/05 en volúmenes) con la ayuda de una bomba Duramat. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C las fracciones comprendidas entre 18 y 42 ml. Se obtiene así 68 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-acetilamino acetato de metilo bajo la forma de cristales algodonosos blancos [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en

ppm): 2.67 (mt : 1H); 2.93 (dd ancho, J = 7.5 y 5 Hz : 1H); de 3.00 a 3.15 (mt : 2H); 3.41 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.68 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 3.74 (s : 3H); 3.93 (dd,J = 18 y 5 Hz : 1H); 4.03 (dd, J = 18 y 5 Hz : 1H); 4.27 (s : 1H); 5.96 (mt : 1H); 6.71 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.85 (mt : 2H) de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 74

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.015 cm^3 de N,N-dimetilpropano-1,3-diamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho Varian (12 mm de diámetro), cubierto con 4 cm^3 de sílice (0.060-0.200 mm), acondicionado con diclorometano con la ayuda de un aparto de vacío, elución con diclorometano entre 0 y 6 cm^3 luego con una mezcla diclorometano-metanol (95/5 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa), a los 40° C las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 33 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida bajo la forma de cristales blancos [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$ agregando algunas gotas de CD_3COOD d4, δ en ppm): 1.91 (mt : 2H); 2.71. (s : 6H) 2.95 (mt : 2H); de 3.15 a 3.40 (mt : 2H); de 3.40 a 3.60 (mt : 1H); de 3.60 a 3.80 (mt : 2H); 4.00 (mt: 2H);

4.28 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 5.22 (s : 1H); 6.68 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.90 (mt : 2H); 7.33 (mt : 4H); 7.46 (d, J = 8Hz : 4H)].

Ejemplo 75

El (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.024 cm^3 de etanolamina, 29 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida 0.028 cm^3 de trietilamina y 1.5 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C. Se lava el medio de reacción con 2 cm^3 de una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, luego se deposita sobre un cartucho IST FlashPack de referencia CIL-016-002, acondicionado con diclorometano y eluido con una mezcla de diclorometano-acetato de etilo (95/05 en volúmenes) con la ayuda de una bomba Duramat. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C las fracciones comprendidas entre 25 y 60 cm^3. Se cromatografía nuevamente el residuo obtenido sobre un cartucho IST FlashPack de referencia CIL-016-002, acondicionado con diclorometano y eluido con una mezcla de diclorometano-acetato de etilo (95/05 en volúmenes) con la ayuda de una bomba Duramat. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C las fracciones comprendidas entre 25 y 35 cm^3. Se obtiene así 14 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz,

$CDCl_3$, δ en ppm): 2.65 (mt : 1H); 2.91 (mt : 1H); de 3.00 a 3.15 (mt : 2H); de 3.30 a 3.50 (mt : 3H); 3.60 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 3.66 (t, J = 5.5 Hz : 2H); 4.26 (s : 1H); 5.88 (mt : 1H); 6.71 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.84 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 76

La (RS)-1-[{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-metil]-3-propilurea se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 3 cm^3 de tolueno anhidro, bajo atmósfera inerte de argón a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.056 cm^3 de trietilamina y 0.064 cm^3 de difenilfosfonoácido. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 50° C durante cerca de 1 hora. Se agrega 0.016 cm^3de propilamina, se mantiene la agitación una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se concentra en seco el medio de reacción bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se toma el residuo con 1 cm^3 de diclorometano luego se deposito bajo un cartucho Varian (6 cm^3), cubierto con 3 g de sílice fina (0.040-0.063 mm), a condicionado y eluido con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (95/5 en volúmenes) con la ayuda de una bomba Duramat. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C las fracciones comprendidas entre 12 y 16 cm^3. Se obtiene así 13 mg de (RS)-1-[{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-metil]-3-propilurea bajo la forma de un sólido color beige [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.92 (t, J = 7.5 Hz : 3H); 1.53 (mt : 2H); de 2.55 a 2.75 (mt : 1H); de 2.80 a 3.25 (mt : 6H); 4.26 (t, J = 5.5 Hz : 1H); 4.29 (s : 1H); 4.92 (t, J = 7 Hz : 1H); 5.31 (d, J = 5.5 Hz : 1H); 6.66 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.79 (mt : 2H); de 7.15 a 7.40 (mt : 8H)].

Ejemplo 77

El clorhidrato del ácido (RS)-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il]-(3,5-difluorofenil)-acético se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 0.44 g de éster etílico del ácido (RS)-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il]-(3,5-difluorofenil)-acético en 7 cm^3 de dioxano, se agrega 3 cm^3 de ácido clorhídrico 6N. Se agita al reflujo la solución obtenida durante cerca de 2 horas, luego se deja a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se filtra el precipitado formado sobre vidrio sinterizado N° 3, se lava con 10 cm^3 de óxido d di-isopropilo, luego se seca bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se obtiene así 0.185 g del clorhidrato del ácido (RS)-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il]-(3,5-difluorofenil)-acético, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 a una temperatura de 363K, δ en ppm): 2.87 (dd, J = 14 y 4 Hz : 1H); 2.95 (mt : 1H); 3.18 (mt : 1H); 3.96 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.18 (t, J = 9 Hz : 1H); 4.72 (t, J = 9 Hz : 1H); 5.26 (mf : 1H); 7.00 (mt : 2H); 7.06 (tt, J = 9.5 y 2.5 Hz : 1H); de 7.30 a 7.60 (mt : 8H)].

Ejemplo 78

El éster etílico del ácido (RS)-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il]-(3,5-difluorofenil)-acético se puede preparar de la siguiente manera: a una suspensión de 0.78 g de éster etílico del ácido (RS)-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilideno]-(3,5-difluorofenil)-acético en 20 cm^3 de etanol, se agrega 121 mg de borohidruro de sodio a una temperatura cercana al 0° C. Se agita la suspensión obtenida a una temperatura cercana a lo 20° C durante cerca de 12 horas. Se vierte el medio de reacción sobre 200 cm^3 de agua destilada, luego se extrae con 3 veces 40 cm^3 de acetato de etilo. Se lava sucesivamente la fase orgánica 3

veces con 40 cm^3 de agua destilada, luego con 40 cm^3 de una solución saturada en cloruro de sodio. Después de decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra la misma y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se cromatografía el residuo obtenido sobre una columna cubierta de 75 cm^3 de sílice fina (0.040-0.063 mm) bajo una presión de 0.7 bar con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (el porcentaje de acetato de etilo varía de 0 al 10%), recogiendo fracciones de 15 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C las fracciones 4 a 11. Se obtiene así 0.46 g de éster etílico del ácido (RS)-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético, bajo la forma de una laca amarilla [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.19 (t, J = 7 Hz : 3H); 2.62 (t ancho, J = 6 Hz: 1H); 2.87 (dd, J = 7.5 y 6 Hz : 1H); de 2.95 a .15 (mt : 2H); 3.39(t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.78 (d, J = 10.5 Hz : 1H); 4.10 (mt : 2H); 4.25 (s : 1H); 6.69 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.80 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C las fracciones 16 a 26 de la cromatografía anterior. Se obtiene así 0.24 g (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-etanol bajo la forma de un merengue amarillo [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.98 (mf : 1H); 2.69 (mt : 1H); de 2.70 a 2.85 (mt : 1H); de 2.90 a 3.10 (mt : 2H); 3.18 (mt : 1H); 3.44 (mt : 1H); de 3.65 a 3.85 (mt : 2H); 4.28 (s : 1H); de 6.60 a 6.80 (mt : 3H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

El éster etílico del ácido {1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilideno}-(3,5-difluorofenil)-acético se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 9.1 g de éster etílico del ácido {1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-hidroxi-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético en 200 cm^3 de diclorometano, se agrega 6.6 g de 4-

dimetilaminopiridina, 2.1 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a lo 20° C durante cerca de 12 horas. Se lava la mezcla de reacción 3 veces con 250 cm^3 de agua destilada, luego se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se retoma en caliente el residuo obtenido con 50 cm^3 de óxido de isopropilo, luego se deja a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se filtra la suspensión blanca obtenida sobre vidrio sinterizado, se lava con 20 cm^3 de éter de petróleo, luego se seca al vacío bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C durante 2 horas. Se obtiene así 7.9 g de éster etílico del ácido {1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ilideno}-(3,5-difluorofenil)-acético, bajo la forma de un polvo color crema [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.25 (t, J = 7 Hz : 3H); 3.85 (mt : 2H); 4.12 (AB, J = 7.5 Hz: 2H); 4.23 (mt : 2H); 4.51 (s : 1H); de 6.65 a 6.80(mt : 3H); 7.20 a 7.40 (mt : 8H)].

El éster etílico del ácido {1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-hidroxi-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético, se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 7.73 cm^3 de diisopropilamina en 125 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, a una temperatura cercana a –70° C, se agrega gota por gota 34.54 cm^3 de una solución de butillitio 1.6M en el hexano en 15 minutos, se mantiene la agitación a esta temperatura durante 45 minutos, se agrega en 15 minutos una solución de 11.01 g de 3,5-difluorofenilacetato de etilo en 85 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro, se sigue agitando durante 1 hora a –78° C, se agrega 16.84 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-ona en 90 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro, se sigue agitando una hora a –70° C, se agrega a 0° C bajo fuerte agitación 300 cm^3 de una solución saturada de cloruro de amonio en 30 minutos. Se decanta la mezcla de reacción después de 12 horas, se lava la fase orgánica 3 veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca

la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra, luego se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa). Se cromatografía el residuo obtenido sobre una columna de diámetro 70 mm cubierta de rellena con 2.000 cm^3 de sílice fina (0.040-0.063 mm) bajo una presión de 0.7 bar con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (99/01 en volúmenes) se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C durante 2 horas las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene así 9.1 g de éster etílico del ácido {1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-hidroxi-azetidin-3-il}-(3,5-difluorofenil)-acético, bajo la forma de un sólido color crema [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.25 (t, J = 7 Hz : 3H); 2.87 (dd, J = 8 Hz: 1H); 3.07 (d, J = 8 Hz : 1H); 3.13 (d ancho, J = 8 Hz : 1H); 3.28 (d ancho, J = 8 Hz : 1H); 4.12 (s : 2H); 4.21 (mt : 2H); 4.36 (s : 1H); 6.78 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.98 (mt : 2H); de 7.20 a 7.40 (mt : 8H)].

El 3,5-difluorofenilacetato de etilo se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 12 cm^3 de etanol en 300 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 20.4 cm^3 de trietilamina, luego 27.6 g del cloruro del ácido 3,5-difluorofenilacético en solución en 60 cm^3 de diclorometano. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante 12 horas. Se lava sucesivamente la mezcla de reacción con 2 veces 150 cm^3 de una solución de ácido clorhídrico decinormal, luego con 2 veces 150 cm^3 de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se obtiene así 29 g de 3.5-difluorofenilacetato de etilo bajo la forma de una aceite color amarillo.

El cloruro del ácido 3,5-difluorofenilacético se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 25 g de ácido 3,5-difluorofenilacético en 350 cm^3 de 1,2-dicloroetano, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 19.3 cm^3 de cloruro de oxalilo, luego algunas gotas de dimetilformamida, después de agitar durante 3 horas a una temperatura cercana a los 20° C se agrega nuevamente en forma sucesiva 30 cm^3 de cloruro de oxalilo, luego algunas gotas de dimetilformamida. Se concentra en seco el medio de reacción bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se obtiene así 27.6 g de cloruro del ácido 3,5-difluorofenilacético bajo la forma de un aceite color amarillo.

Ejemplo 79

La (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-metilsulfonil-etil]-azetidina se obtiene de la siguiente manera: a una suspensión de 0.5 g de (RS)-1-[bis-(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)- metilsulfonil metil]-azetidina en 10 cm^3 de tetrahidrofurano enfriado a –78° C y mantenido bajo atmósfera inerte, se agrega 0.5 cm^3 de una solución 2M de diisopropilamiduro de litio. Se deja subir la temperatura a –20° C, luego se agrega 0.06 cm^3 de yodometano. Se deja subir la temperatura a 0° C sobre un periodo de 2 horas, luego se agrega 20 cm^3 de una solución acuosa en cloruro de amonio. Se decanta el medio de reacción y se extrae las fases acuosas con 2 veces 20 cm^3 de acetato de etilo. Se reúne los extractos orgánicos, se seca los mismos sobre sulfato de magnesio y se evaporan en seco a 40° C bajo presión reducida (2.7 kPa), suministrando 550 mg de residuo de color crema. Se cromatografía el residuo sobre columna de sílice (Dynamax, referencia 83-121-C tamaño 21.4 mm x 250 mm, precolumna 21.4 mm x 50 mm referencia R00083121G, sílice 8 µ porosidad 60 Angstroem; Rainin Instrument Co. Inc., Mac Road, Woburn, MA 01801, USA), eluyendo con una

mezcla heptano: isopropanol (99/1 en volúmenes) a 15 cm^3 por minuto (detección 254 nm, fracciones de 10 cm^3). Se reúne y se evapora a 40 ° C bajo 2.7 kPa las fracciones que contienen el compuesto de Rf=32/77 (ciclohexano : acetato de etilo 70 : 30, 254 nm, Placas de Sílice referencia 1.05719, Merck HgaA, 64271 Darmstatd, Alemania), suministrando 80 mg de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-metilsulfonil-etil]-azetidina bajo la forma de un polvo blanco amorfo [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.05 (s : 3H); 2.54 (s : 3H); 2.63 (t, J = 7.5 Hz : 1H); 3.17 (t ancho, J = 8 Hz: 1H); 3.32 (mt : 1H); 3.44 (t ancho, J = 8 Hz : 1H); 3.71 (mt : 1H); 4.27 (s : 1H); 6.83 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 7.15 (mt : 2H); de 7.20 a 7.40 (mt : 8H)].

Ejemplo 80

La (RS)-1-[bis-(4-flúoro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: a una suspensión de 0.191 cm^3 de bis-(4-flúoro-fenil)-clorometano, 300 mg de clorhidrato de (RS)-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina y 167 mg de carbonato de potasio en 5 cm^3 de acetonitrilo, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega algunos granos de yoduro de potasio. Después de 48 horas a una temperatura cercana a los 20° C se filtra el medio de reacción sobre vidrio sinterizado, se enjuaga el sólido con acetonitrilo, y se purifica el filtrado mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice [3 placas preparativas Merck Kieselgel 60F254; 20/20 cm, grosor 1 mm], eluyendo con una mezcla metanol-diclorometano (1/99 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado con una mezcla metano-diclorometano (10/90 en volúmenes), filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40 ° C, se obtiene 39 mg (RS)-1-[bis-(4-flúoro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina bajo la forma

de un merengue color amarillo [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.54 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 2.66 (s : 3H); 3.18 (mt : 2H); de 3.20 a 3.45 (mt : 1H); 3.63 (t ancho, J = 7 Hz: 1H); 4.27 (s : 1H); 4.28 (d, J = 11Hz : 1H); 6.83 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); de 6.90 a 7.07 (mt : 6H); de 7.25 a 7.40 (mt : 4H)].

El clorhidrato de (RS)-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: se agita, a una temperatura cercana a los 20 ° C bajo atmósfera de hidrógeno (1.5 bar) hasta absorción total de un volumen de 2.1 litros de hidrógeno, una suspensión de 8.5 g de 1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-azetidina, y 1.3 g de hidroxi de paladio (20% en peso de paladio), en 600 cm^3 de metanol, 20 cm^3 de ácido clorhídrico 1N y 4 cm^3 de ácido acético. Se filtra el medio de reacción sobre vidrio sinterizado cubierto de negro. Se concentra en seco el filtrado bajo presión reducida, luego se retoma con etanol el residuo obtenido. Se filtra y se seca el producto blanco cristalizado. Se obtiene así 5.4 g de clorhidrato de (RS)-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina bajo la forma de cristales blancos.

La 1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-azetidina, se puede preparar de la siguiente manera: se lleva a una temperatura cercana a los 70° C durante 3 horas una mezcla de 18.8 g de 3-acetoxi-1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-azetidina con 3.9 g de monohidrato de hidróxido de litio en 120 cm^3 de acetonitrilo. Después de enfriar hasta una temperatura cercana a los 2° C, se agrega sucesivamente 120 cm^3 de éter de ter-butil y metil, 80 cm^3 de agua destilada, luego lentamente 5 cm^3 de ácido acético. Después de decantación, se lava la fase orgánica con 80 cm^3 de una solución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio, 80 cm^3 de agua destilada, 80 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida. Se retoma el

residuo obtenido con etanol. Después de una noche a una temperatura cercana a los 20° C, se filtra la mezcla obtenida sobre vidrio sinterizado, se enjuaga los cristales blancos obtenidos con etanol, óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 45° C. Se obtiene así 14.6 g de 1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metileno]-azetidina bajo la forma de cristales blancos.

La 3-acetoxi-1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: a una suspensión de 12.37 g de 3,5-difluorobencil-metil-sulfona en 200 cm^3 de tetrahidrofurano, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, a una temperatura cercana a los -30° C, se agrega gota por gota en cerca de 25 minutos, 47.1 cm^3 de n-butillitio 1.6N en solución en el hexano. Se agita la solución amarilla turbia a una temperatura cercana a los –30° C durante 2 horas, luego se agrega gota por gota una solución de 11.87 g de 1-benzhidril-azetidin-3-ona en 75 cm^3 de diclorometano. Se agita la mezcla de reacción durante 1.5 hora a una temperatura cercana a los -30° C, luego se agrega 6.07 cm^3 de cloruro de acetilo, y se deja regresar la temperatura del medio a una temperatura cercana a los –10° C en cerca de 30 minutos. Se agrega 200 cm^3 de agua y 100 cm^3 de diclorometano. Después de una vigorosa agitación durante 30 minutos y decantación se lava la fase orgánica con 3 veces 150 cm^3 de una solución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio, 150 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida. Se retoma el residuo cristalino obtenido con 50 cm^3 de etanol hirviendo. Se deja reposar la suspensión blanca obtenida durante una noche a una temperatura cercana a los 20° C, luego se enjuaga el sólido obtenido sobre vidrio sinterizado, se enjuaga con éter de diisopropilo y se seca bajo presión reducida a una temperatura cercana a

los 50° C. Se obtiene así 19.5 g de 3-acetoxi-1-benzhidril-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-azetidina bajo la forma de cristales blancos.

La 1-benzhidril azetidin-3-ona se puede preparar según el modo operativo descrito por KATRITZKY A.R y coll. en J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

La 3,5-difluorobencil-metil-sulfona se puede preparar de la siguiente manera: se lleva al reflujo, bajo atmósfera de argón, durante cerca de 16 horas una mezcla de 66.69 cm^3 de 3,5-difluorobencilo, 71.97 g de la sal de sodio del ácido metanosulfínico con 150 mg de yoduro de sodio en 625 cm^3 de etanol. Después de enfriar hasta una temperatura cercana a los 20° C, se diluye el medio de reacción con 3 litros de acetato de etilo, se lava con 500 cm^3 de agua, 500 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora bajo presión reducida (50 mbar) a una temperatura cercana a los 40° C. Se retoma el residuo obtenido con 300 cm^3 de éter etílico y se filtra el sólido sobre vidrio sinterizado, se enjuaga con 200 cm^3 de éter etílico, se seca bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 20° C. Se obtiene así 86.9 g de 3,5-difluorobencil-metil-sulfona bajo la forma de un polvo blanco.

Ejemplo 81

La (RS)-[1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: una mezcla de 47 mg de (3-piridil)-(4-clorofenil)-bromometano, 50 mg de clorhidrato de (RS)-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina con 58 mg de carbonato de potasio en 2 cm^3 de acetonitrilo se agita durante 3 horas a una temperatura cercana a los 20° C, 2 horas al reflujo del disolventes, cerca de 16 horas a una temperatura a los

20° C, luego 1.5 hora al reflujo del disolvente. Luego, se agrega algunos granos de yoduro de potasio, y se mantiene la mezcla de reacción al reflujo del disolvente durante cerca de 2 horas. Después de enfriar hasta una temperatura cercana a los 20° C, se purifica el medio de reacción mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice (2 placas preparativas Merck Kieselgel 60F254; 20/20 cm, grosor 0.5 mm), eluyendo con una mezcla metanol-diclorometano (2.5/97.5 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado con una mezcla metanol-diclorometano (10/90 en volúmenes), filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40 ° C, se obtiene 11 mg de (RS)-[1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina bajo la forma de una laca incolora [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.59 (mt : 1H); 2.66 (s : 3H); 3.21 (mt : 2H); de 3.30 a 3.50 (mt : 1H); 3.67 (mt : 1H); 4.28 (d ancho, J = 11 Hz: 1H); 4.32 (s ancho : 1H); 6.84 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.95 (mt : 2H); 7.19 (dd ancho, J = 8 y 5 Hz : 1H); de 7.20 a 7.40 (mt : 4H); 7.64 (d ancho, J = 8 Hz : 1H); 8.45 (mt : 1H); 8.59 (s muy ancho :1H)].

El (3-piridil)-(4-clorofenil)-bromometano se puede preparar de la siguiente manera: una mezcla de 150 mg de (3-piridil)-(4-clorofenil)-metanol en 0.356 cm^3 de ácido bromhídrico (al 33% en el ácido acético) con 0.101 cm^3 de bromuro de acetilo se lleva al reflujo durante 1 hora, luego se deja a una temperatura cercana a los 20° C durante 2 horas, antes de ser concentrado bajo presión reducida y coevaporado con algunos cm^3 de tolueno, se obtiene así 234 mg de (3-piridil)-(4-clorofenil)-bromometano bajo la forma de un sólido gomoso color beige.

El (3-piridil)-(4-clorofenil)-metanol se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 5.83 cm^3 de bromuro de 4-clorofenilmagnesio (solución 1M en el éter etílico) en 5 cm^3 de tetrahidrofurano, bajo atmósfera inerte de argón se

agrega lentamente 0.5 cm^3 de 3-piridina-carboxaldehido. Después de cerca de 3 horas, se agrega al medio de reacción 3 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de amonio y 10 cm^3 de agua. Después de agitar durante 5 minutos a una temperatura cercana a los 20° C, se acidifica el medio de reacción hasta obtener un pH cerca de 2, con un solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Se extrae la fase acuosa con 3 veces 15 cm^3 de diclorometano. Se trata la fase acuosa restante con 10 cm^3 de una solución acuosa de sosa 1N y se extrae nuevamente con 3 veces 15 cm^3 de acetato de etilo. Se reúne, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se reduce bajo presión reducida las fases orgánicas que contienen el acetato de etilo. Se obtiene así 466 mg de (3-piridil)-(4-clorofenil)-metanol bajo la forma de un sólido color amarillo vivo.

Ejemplo 82

La (RS)-[1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: una mezcla de 160 mg de (4-piridil)-(4-clorofenil)-bromometano, 169 mg de clorhidrato de (RS)-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina con 94 mg de carbonato de potasio en 5 cm^3 de acetonitrilo se agita durante cerca de 17 horas a una temperatura cercana a los 20° C. Luego, se agrega algunos granos de yoduro de sodio, y después de agitar durante 2 horas a una temperatura cercana a los 20° C, se mantiene el medio de reacción al reflujo del disolvente durante cerca de 1.5 hora. Después de enfriar hasta una temperatura cercana a los 20° C, se purifica el medio de reacción mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice (4 placas preparativas Merck Kieselgel 60F254; 20/20 cm, grosor 0.5 mm), eluyendo con una mezcla metanol-diclorometano (2.5/97.5 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente a los productos buscados con una mezcla metanol-diclorometano (10/90 en volúmenes), filtración sobre vidrio sinterizado,

luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene una primera mezcla de diastereoisómeros, o sea 24 mg de (RS)-[1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina bajo la forma de una laca color amarillo y una segunda mezcla de diastereoisómeros, o sea 31 mg de (RS)-[1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina bajo la forma de un merengue color amarillo Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.62 (t , J = 7Hz : 1H); 2.67 (s : 3H); 3.21 (t ancho, J = 7 Hz : 2H); 3.42 (mt : 1H); 3.70 (t ancho, J = 7 Hz: 1H); 4.28 (s : 1H); 4.28 (d, J = 11 Hz : 1H); 6.85 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.97 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 6H); 8.52 (dd, J = 4.5 y 1.5 Hz : 2H).

La segunda mezcla de diastereoisómeros posee las siguientes características: Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.59 (t , J = 7Hz : 1H); 2.67 (s : 3H); 3.26 (mt : 2H); de 3.35 a 3.50 (mt : 1H); 3.63 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 4.28 (s : 1H); 4.28 (d, J = 11 Hz : 1H); 6.85 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.97 (mt : 2H); de 7.20 a 7.40 (mt : 6H); 8.50 (dd, J = 4.5 y 1.5 Hz : 2H).

El (4-piridil)-(4-clorofenil)-bromometano se puede preparar de la siguiente manera: una solución de 100 mg de (4-piridil)-(4-clorofenil)-metanol en 0.24 cm^3 de ácido bromhídrico (al 33% en el ácido acético) se lleva al reflujo durante 1 hora, luego se deja regresar a una temperatura cercana a los 20° C. Luego, se agrega 0.675 cm^3 de bromuro de acetilo y se lleva al reflujo la mezcla de reacción durante 1.5 hora, luego se deja regresar a una temperatura cercana a los 20° C, lo que luego se concentra bajo presión reducida. Se obtiene así 163 mg de (4-piridil)-(4-clorofenil)-bromometano bajo la forma de un merengue gomoso color beige.

El (4-piridil)-(4-clorofenil)-metanol se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 2 g de 4-(4-benzoilo)-piridina en 160 cm^3 de etanol se agrega, a

una temperatura cercana a los 20° C, 348 mg de tetrahidroboruro de sodio. Después de agitar durante 2 horas a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 90 mg de tetrahidroboruro de sodio. Después de 1.5 hora a la misma temperatura se diluye el medio de reacción con 200 cm^3 de diclorometano y 200 cm^3 de agua. Se ajusta el pH de la fase acuosa a un valor cercano a 5 agregando cerca de 13 cm^3 de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Después de decantación, se extrae la fase acuosa con 3 veces 100 cm^3 de diclorometano. Se reúne, se seca sobre sulfato de magnesio se filtra y se concentra bajo presión reducida las fases orgánicas. Se obtiene así 2 g de (4-piridil)-(4-clorofenil)-metanol bajo la forma de un polvo blanco.

Ejemplo 83

La (RS)-[1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: se calienta durante cerca de 2 horas al reflujo del disolvente una mezcla de 300 mg de (2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)-bromometano, 225 mg de clorhidrato de (RS)-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina, 125 mg de yoduro de potasio y 521 mg de carbonato de potasio en 5 cm^3 de acetonitrilo. Después de enfriar hasta una temperatura cercana a los 20° C, se filtra el medio de reacción sobre vidrio sinterizado. Se enjuaga el residuo sólido con diclorometano, y se evaporan los filtrados bajo presión reducida. Se obtiene así 402 mg de un merengue color chocolate, el cual se purifica mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice (4 placas preparativas Merck Kieselgel 60F254; 20/20 cm, grosor 0.5 mm), eluyendo con una mezcla metanol-diclorometano (2.5/97.5 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado con una mezcla metanol-diclorometano (10/90 en volúmenes), filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a

una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene una primera mezcla de diastereoisómeros, o sea 14 mg de (RS)-[1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina bajo la forma de un merengue color marrón y una segunda mezcla de diastereoisómeros, o sea 10 mg de (RS)-{1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina bajo la forma de un merengue color beige.

La primera mezcla de diastereoisómeros posee las siguientes características: Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.57 (t , J = 7.5 Hz : 1H); 2.65 (s : 3H); de 3.15 a 3.30 (mt : 2H); 3.40 (mt : 1H); 3.63 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 4.27 (d, J = 11 Hz : 1H); 4.31 (s : 1H); 6.84 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.95 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 5H); 7.63 (dd, J = 8 y 2.5 Hz : 1H); 8.38 (d, J = 2.5 Hz : 1H).

La segunda mezcla de diastereoisómeros posee las siguientes características: Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.57 (t , J = 7.5 Hz : 1H); 2.64 (s : 3H); 3.18 (t ancho, J = 7.5 Hz : 2H); 3.38 (mt : 1H); 3.63 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 4.24 (d, J = 11.5 Hz : 1H); 4.29 (s : 1H); 6.83 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.94 (mt : 2H); 7.20 (d, J = 8 Hz : 1H); de 7.20 a 7.35 (mt : 4H); 7.59 (dd, J = 8 y 2.5 Hz : 1H); 8.34 (d, J = 2.5 Hz : 1H).

El (2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)-bromometano se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 100 mg de (2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)-metanol en 2 cm^3 de tetracloruro de carbono, bajo atmósfera inerte de argón a una temperatura cercana al 0° C se agrega 0.153 cm^3 de bromuro de tionilo. Después de 3.5 horas a una temperatura cercana al 0° C, se concentra el medio de reacción bajo presión reducida, y se coevapora con algunos cm^3 de tolueno. Se obtiene así 1.3 g de un líquido color café el cual se retoma con diclorometano, al

cual se agrega agua y ditionita de sodio. Después de decantación, se seca la parte orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra la misma y se concentra la misma bajo presión reducida. Se obtiene así 0.33 g de (2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)-bromometano bajo la forma de un aceite color café.

El (2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)-metanol se puede preparar operando de una manera similar al ejemplo 84 a partir de 22.5 cm^3 de bromuro de 4-clorofenilmagnesio (solución 1M en éter etílico) en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, bajo atmósfera inerte de argón y 2.9 g de 2-cloro-piridina-5-carboxaldehido en 30 cm^3 de tetrahidrofurano se obtiene así 3.42 g de (2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)-metanol bajo la forma de un polvo verde pálido.

El 2-cloro-piridina-5-carboxaldehido se puede preparar según la siguiente referencia: G. Pandey, T.D. Bagul, A.K. Sahoo, J. Org. Chem., 1998, 63, 760-768.

Ejemplo 84

La (RS)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-1-il}-metil)-pirimidina se puede preparar de la siguiente manera: se calienta durante cerca de 5 horas al reflujo del disolvente una mezcla de 50 mg de 5-[bromo-(4-clorofenil)-metil]-pirimidina, 52.6 mg de clorhidrato de (RS)-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidina, 44 mg de yoduro de potasio y 73 mg de carbonato de potasio en 2 cm^3 de acetonitrilo. Después de enfriar hasta una temperatura cercana a los 20° C, se purifica el medio de reacción mediante depósito directo sobre cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice (2 placas preparativas Merck Kieselgel 60F254; 20/20 cm, grosor 0.5 mm), eluyendo con una mezcla metanol-diclorometano (2.5/97.5 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado con una mezcla metanol-

diclorometano (10/90 en volúmenes), filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene una primera mezcla de diastereoisómeros, o sea 8 mg de (RS)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-1-il}-metil)-pirimidina bajo la forma de un merengue color amarillo y una segunda mezcla de diastereoisómeros, o sea 6 mg de (RS)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-azetidin-1-il}-metil)-pirimidina bajo la forma de un merengue color amarillo.

La primera mezcla de diastereoisómeros posee las siguientes características: Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.60 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 2.66 (s : 3H); 3.24 (t ancho, J = 7 Hz : 2H); 3.41 (mt : 1H); 3.66 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 4.28 (d, J = 11.5 Hz : 1H); 4.33 (s ancho : 1H); 6.84 (t ancho, J = 9 Hz : 1H); 6.95 (mt : 2H); de 7.25 a 7.35 (mt : 4 H); 8.71 (s ancho : 2H); 9.08 (s : 1H).

La segunda mezcla de diastereoisómeros posee las siguientes características: Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.61 (t, J = 7 Hz : 1H); 2.66 (s : 3H); 3.24 (t ancho, J = 7 Hz : 2H); 3.43 (mt : 1H); 3.65 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 4.28 (d, J = 11.5 Hz: 1H); 4.33 (s : 1H); 6.85 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.96 (mt : 2H); de 7.25 a 7.35 (mt : 4H); 8.69 (s : 2H); 9.06 (s : 1H).

La 5-[bromo-(4-clorofenil)-metil]-pirimidina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 205 mg (4-clorofenil)-pirimidin-5-il-metanol en 1 cm^3 de tetracloruro de carbono y 1 cm^3 de diclorometano, bajo atmósfera inerte de argón, a una temperatura cercana al 0° C, se agrega 0.36 cm^3 de bromuro de tionilo. Después de 2.5 horas a una temperatura cercana al 0° C se baja el medio de reacción a una temperatura cercana a los 20° C, se concentra bajo presión reducida, y se coevapora con algunos cm^3 de tolueno. Se retoma el líquido color

café obtenido con 10 cm^3 de diclorometano, se lava con 5 cm^3 de una solución acuosa saturada en ditionita de sodio, luego con agua. Después de decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida. Se obtiene así 227 mg de un líquido viscoso color beige, el cual se retoma con un mínimo de diclorometano y se purifica mediante cromatografía preparativa sobre una capa delgada de sílice (2 placas preparativas Merck Kieselgel 60F254; 20/20 cm, grosor 0.5 mm), eluyendo con una mezcla metanol-diclorometano (2.5/97.5 en volúmenes). Después de elución de la zona correspondiente al producto buscado con una mezcla metanol-diclorometano (10/90 en volúmenes), filtración sobre vidrio sinterizado, luego evaporación de los disolventes bajo presión reducida a una temperatura cercana a los 40° C, se obtiene 51 mg de 5-[bromo-(4-clorofenil)-metil]-pirimidina bajo la forma de un merengue amarillo.

El (4-clorofenil)-pirimidina-5-il-metanol se puede preparar operando de una manera similar al ejemplo 83: A una solución de 636 mg de 5-bromopirimidina, en 10 cm^3 de tetrahidrofurano, bajo atmósfera inerte de argón, a una temperatura cercana a los –78° C, se agrega gota por gota 2.5 cm^3 de n.-butillitio (solución 1.6 M en el hexano). Después de 10 minutos a una temperatura cercana a los –78° C, se agrega gota por gota una solución de 562 mg de 4-clorobenzaldehido en 1 cm^3 de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 30 minutos a una temperatura cercana a –78° C, se deja subir lentamente la temperatura del medio de reacción hasta llegar a una temperatura cercana a los 20° C, y se agrega sucesivamente 15 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de amonio, 60 cm^3 de acetato de etilo 10 cm^3 de agua. Se extrae la fase acuosa con 15 cm^3 de acetato de etilo, se reúne las fases orgánicas, se seca las mismas sobre sulfato de magnesio, se filtra sobre vidrio sinterizado y se concentra bajo presión reducida (20 mbar) a una temperatura cercana a los 40° C. La mayor parte del aceite color naranja obtenido

(1.09 g) se purifica mediante cromatografía sobre una columna de diámetro 30 mn cubierta con 60 g de sílice promedia (0.063-0.200 mm) a la presión atmosférica eluyendo con un gradiente metanol/diclorometano (0/100 a 7/93 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones que solo contiene el producto buscado. Se obtiene así 293 mg de (4-clorofenil)-pirimidin-5-il-metano bajo la forma de un aceite color amarillo.

Ejemplo 85

El éster fenólico del ácido (4-({1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-ilideno}-metilsulfonil-metil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbotioico se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 0.23 g del éster fenólico del ácido (4-({1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-hidroxi-azetidin-3-il}-metilsulfonil-metil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbotioico en 5 cm^3 de diclorometano, se agrega 0.140 g de 4-dimetilamino-piridina, luego 0.042 cm^3 de cloruro de metano sulfonilo. Se agita el medio de reacción durante 20 horas a 20° C, luego se diluye en 10 cm^3 de agua. Después de decantación se lava sucesivamente la fase orgánica con 100 cm^3 de agua y 100 cm^3 de una solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco a 40° C bajo 2.7 kPa. Se tritura el aceite obtenido durante 45 minutos en 50 cm^3 de éter diisopropílico. Se filtra el sólido formado obteniendo 120 mg del éster fenólico del ácido fenólico del ácido 4-({1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-ilideno}-metilsulfonil-metil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbotioico bajo la forma de un sólido color beige que se derrite a 184° C [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.53 (mf : 2H); 2.95 (s : 3h); 3.90 (mf : 2H); 4.04 (t, J = 5.5 Hz : 1H); 4.24 (mt : 3H); 4.49 (mf : 2H); 4.60 (mt : 1H); 5.90 (mf : 1H); de 0.05 a 7.50 (mt : 13H)].

El éster fenólico del ácido (4-({1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-hidroxi-azetidin-il}-metilsulfonil-metil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbotioico se puede preparar de la siguiente manera: A una mezcla de 0.72 g del éster fenólico del ácido 4-metilsulfonil-metil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbotioico con 0.708 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona en 15 en cm^3 de tetrahidrofurano seco enfriado bajo atmósfera inerte a –78° C, se agrega 0.52 g de tertiobutilato de potasio. Se agita el medio de reacción a –78° C durante 4 horas, luego se agregan 0.354 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona. Después de 2 horas a –78° C se deja regresar la temperatura a 20° C. Se diluye la mezcla de reacción en 100 cm^3 de agua, luego se evapora el tetrahidrofurano bajo 2.7 kPa a 40° C. Se extrae la fase acuosa con 2 veces 100 cm^3 de acetato de etilo. Se combina y se seca sobre sulfato de magnesio los extractos orgánicos bajo 2.7 kPa a 40° C. Se cromatografía el residuo obtenido sobre sílice (200 g de sílice, Amicon, 20-45 µm de porosidad 60Angstroem, columna de 5 cm^3 de diámetro) eluyendo con una mezcla ciclohexano: acetato de etilo (6 : 4 en volumen). Las fracciones de Rf : 11/64 (ciclohexano : acetato de etilo 6 : 4, placa de sílice, Merck referencia 1.05719, Merck KgaA, 64271 Darmstatd, Alemania) se reúnen y se concentran bajo 2.7 kPa a 40° C para llegar a 240 mg del éster fenólico del ácido (4-({1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-hidroxi-azetidin-il}-metilsulfonil-metil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbotioico.

El éster fenólico del ácido 4-metilsulfonilmetil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbotioico se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 1 g de 1-bencil-4-metilsulfonilmetil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina en 10 cm^3 de diclorometano bajo presión de argón, se agrega 0.778 cm^3 de tiocloroformiato de fenilo. La solución toma de manera instantánea un color ámbar muy oscuro. Se agita el medio de reacción durante 4 horas a 21° C durante 4 horas, luego se diluye en 100 cm^3 de diclorometano. Se lava el medio orgánico 2 veces con 50 cm^3 de agua, se seca

sobre sulfato de magnesio y se evapora en seco a 40° C bajo 2.7 kPa. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía sobre cartucho de sílice (referencia SIL-020-005, FlashPack, Jones Chromatography Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Reino Unido), eluyendo con una mezcla de ciclohexano: acetato de etilo 6 : 4 (10 cm^3 min, fracciones de 5 cm^3). Las fracciones de Rf : 12/74 (ciclohexano : acetato de etilo 1 : 1, placa de sílice, Merck referencia 1.05719, Merck KgaA, 64271 Darmstatd, Alemania) se reúnen y se concentran bajo 2.7 kPa a 40° C para llegar a 700 mg del éster fenólico del ácido 4-metilsulfonilmetil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carbotioico.

La 1-bencil-4-metilsulfonilmetil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 17.6 g de bromuro de 1-bencil-4-metilsulfonilmetil-piridinio en 700 cm^3 de agua enfriada a 5° C, se agrega gota por gota en 1 hora una solución de 5.14 g de borohidruro de sodio y 25 g de carbonato de sodio en 700 cm^3 de agua a una temperatura inferior a los 5° C en el medio de reacción. Se agita el medio de reacción durante 4 horas a 0° C, luego se deja regresar a temperatura ambiental durante 1 noche. Se aísla el sólido amarillo formado durante filtración y se seca bajo 2.7 kPa, dando 9.6 g de 1-bencil-4-metilsulfonilmetil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina con un Rf de 44/81 (diclorometano : metanol, 95 : en volúmenes, placa de sílice, Merck referencia 1.05719, Merck KgaA, 64271 Darmstatd, Alemania).

El bromuro de 1-bencil-4-metilsulfonil-piridinio se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 10 g de 4-metilsulfonilmetil-piridina en 200 cm^3 de acetonitrilo se agrega 14 cm^3 de bromuro de benzilo, luego se calienta al reflujo durante 3 horas, luego se deja regresar a temperatura ambiental durante la noche. Se filtra el sólido formado, se seca al vacío a 2.7 kPa, dando 17.6 g de 1-bromuro-bencil-4-metilsulfonil-piridinio.

La 4-metilsulfonilmetil-piridina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 57.4 g de clorhidrato de 4-clorometil piridina en 700 cm^3 de etanol, se agrega lentamente 14 g de hidróxido de sodio en pastillas, luego 35.7 g de metanosulfinato de sodio. Después de la adición la temperatura es de 28° C. Se calienta la mezcla de reacción al reflujo durante 2 horas, luego se deja regresar a temperatura ambiental durante la noche. Se lleva el medio de reacción a los 50° C, luego se filtra en caliente sobre papel. Se evapora en seco a 40° C bajo 2.7 kPa el filtrado. Se cristaliza nuevamente el residuo en 300 cm^3 de isopropanol dando 29.6 g de 4-metilsulfonilmetil-piridina.

Ejemplo 86

La (RS)-1-[2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-etil]-3-propil-urea se puede preparar operando de la siguiente manera: A una solución de 90 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamina en 5 cm^3 de tetrahidrofurano, se agrega 0.052 cm^3 de isocianato de n.propilo. después de agitar durante 72 horas a una temperatura cercana a los 20° C, se filtra la mezcla de reacción, se concentra en seco bajo presión reducida, se retoma con éter diisopropílico. Se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida la mezcla obtenida. Se obtiene así 80 mg de un sólido color amarillo pálido, el cual se disuelve en 5 cm^3 de tetrahidrofurano, y al cual se agrega 80 mg de resina scavenger. Después de agitar durante cerca de 18 horas a una temperatura cercana a los 20° C, se filtra luego se concentra en seco bajo presión reducida la mezcla de reacción. Se obtiene así 36 mg de un sólido pastoso, el cual se purifica mediante cromatografía bajo presión sobre un cartucho de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (50/50 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones

16 a 20. Se obtiene 6 mg de (RS)-1-[2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-propil-urea bajo la forma de un aceite [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.88 (t, J = 7.5 Hz : 3H); de 1.35 a 1.60 (mt : 2H); de 2.25 a 2.55 y de 2.65 a 3.05 (2 serie de mts : 6H en totalidad); 3.04 (mt : 2H); 3.22 (mt : 1H); 3.38 (mt : 1H); 4.07 (mt : 1H); de 4.10 a 4.20 (mt : 1H); 4.17 (s : 1H); 6.62 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.82 (mt : 2H); de 7.20 a 7.45 (mt : 8H)].

La (RS)-2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamina se puede preparar operando de la siguiente manera: en un autoclave, enfriado con un baño de acetona con hielo seco, se introduce 1.2 g de éster etílico del ácido metanosulfónico (RS)-2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil) en solución en 10 cm^3 de metanol, luego una solución de 30 cm^3 de amoniaco en 30 cm^3 de metanol. Se agita y se lleva a una temperatura cercana a los 60° C durante 24 horas el autoclave, en estado cerrado. Después de enfriar hasta llegar a una temperatura cercana a los 20° C, se deja el amoníaco evaporarse al aire, a una temperatura cercana a los 20° C, luego se concentra en seco bajo presión reducida la solución restante. Se obtiene de esta manera una goma, la cual se tritura con éter etílico a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 16 horas. Se filtra la parte insoluble obtenida, se seca la misma con desecador durante 3 horas. Se obtiene así 830 mg de la (RS)-2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamina bajo la forma de un sólido blancuzco.

El éster etílico del ácido metanosulfónico (RS)-2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil) se puede preparar operando de la siguiente manera: a una solución de 1.9 g de (RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-etanol en 20 cm^3 de diclorometano, a una temperatura

cercana a los 20° C, se agrega 0.34 cm^3 de cloruro de metano sulfonilo. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta una temperatura cerca a los 10° C, se agrega 0.89 cm^3 de trietilamina. Después de agitar la solución durante 20 horas a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega gota por gota 100 cm^3 de agua, luego 150 cm^3 de diclorometano. Se lava la fase orgánica decantada y separada con 2 veces 50 cm^3 de agua, 50 cm^3 de una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, 50 cm^3 de agua, luego se seca la misma sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en seco bajo presión reducida. Se purifica el merengue color amarillo así obtenido (2 g) sobre una columna de gel de sílice (granulometría 0.020-0.045 mm), bajo 0.4 bar de presión, eluyendo con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (80/20 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones 49 a 111. se obtiene 1.2 g de éster etílico del ácido metanosulfónico (RS)-2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil) bajo la forma de un merengue blanco.

Ejemplo 87

El (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-ciclopropanocarboxamida se puede preparar operando de la siguiente manera: a una solución de 90 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamina en 5 cm^3 de tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.018 cm^3de diisopropilcarbodiimida, 10 mg de ácido ciclopropanocarboxilico, 16 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol, luego 0.4 g de morfolina soportada sobre poliestireno. Se agita la suspensión obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante 20 horas. Se filtra, se concentra en seco bajo presión reducida el medio de reacción. Se obtiene así 80 mg de un producto pastoso el cual se purifica mediante paso sobre un cartucho SPE(fase SCX, 1 g de fase) se obtiene así 76 mg de un residuo, el cual se purifica mediante

cromatografía bajo presión sobre un cartucho de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones 9 a 19. Se obtiene 12 mg de (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-ciclopropanocarboxamida bajo la forma de una aceite incoloro [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.70 (Mt : 1H); de 0.80 a 1.00 (mt : 2H); de 1.15 a 1.35 (mt : 1H); de 2.35 a 2.55 y de 2.70 a 3.10 (2 series de mts : 7H en totalidad); 3.26 (mt : 1H); 3.47 (mt : 1H); 4.19 (s : 1H); 5.63 (mt : 1H); 6.62 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.81 (mt : 2H); de 7.20 a 7.45 (mt : 8H)].

Ejemplo 88

El (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-metil-butiramida se puede preparar operando de la siguiente manera: a una solución de 45 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamina en 5 cm^3 de tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 114 mg de HATU, 30.6 mg de ácido isovalérico, luego 0.2 g de morfolina soportada sobre poliestireno. Se agita la suspensión obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante 20 horas. Se filtra y se concentra en seco bajo presión reducida el medio de reacción. Se obtiene así 46 mg de un aceite anaranjado el cual se purifica mediante cromatografía bajo presión sobre un cartucho de 5 g de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano con acetato de etilo (70/30 en volúmenes). Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida las fracciones que solo contienen el producto buscado. Se obtiene 6 mg de (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-metil-butiramida bajo la forma de una aceite opaco [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm): 0.87 (d, J = 7 Hz : 3H); 0.93 (d, J = 7 Hz : 3H); de

2.15 a 2.85 (mt : 7H); de 3.00 a 3.25 (mt : 2H); 4.40 (s : 1H); de 7.00 a 7.20 (mt : 3H); 7.38 (mt : 4H); 7.52 (mt : 4H); 7.77 (mt : 1H)].

Ejemplo 89

El (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-3-isobutiramida se puede preparar operando de manera similar al ejemplo 3 anterior: a partir de 45 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etilamina, en 5 cm^3 de tetrahidrofurano, 114 mg de HATU, 26 mg de ácido isobutírico, y 0.2 g de morfolina soportada sobre poliestireno. Se obtiene 10 mg de (RS)-N-[2-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-2-(3,5-difluoro-fenil)-etil]-isobutiramida bajo la forma de una aceite incoloro [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.88 (d, J = 6.5 Hz : 3H); 0.91 (d, J = 6.5 Hz : 3H); de 1.85 a 2.10 (mt : 3H); de 2.30 a 2.55 y de 2.70 a 3.10 (2 series de mts : 6H en totalidad); 3.37 (mt : 2H); 4.19 (s : 1H); 6.65 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.82 (mt : 2H); de 7.20 a 7.45 (mt : 8H)].

Ejemplo 90

La {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,4-difluoro-fenil)-metanona se puede preparar operando de la siguiente manera: a una solución de 128 mg de la amida N-metoxi-N-metil del ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico en 3 cm^3 de tetrahidrofurano, enfriada en un baño de acetona con hielo seco, se agrega 3 cm^3 de una solución de bromuro de 3,4-difluoro-fenilmagnesio 0.5 N en el tetrahidrofurano. Después de agitar durante 20 horas a una temperatura cercana al 0° C, se agrega 10 cm^3 de agua, luego se agita el medio de reacción durante 1 hora a una temperatura cercana a los 20° C. Se extrae la fase acuosa decantada con 20° C de acetato de etilo. Se lava las fases orgánicas reunidas con

2 veces 15 cm^3 de agua, se seca las mismas sobre sulfato de magnesio y se concentra en seco bajo presión reducida. Se obtiene así 123 mg de un residuo el cual se purifica mediante cromatografía bajo presión sobre un cartucho de 20 g de sílice, eluyendo con diclorometano (estabilizado sobre amileno) se obtiene así 47 mg {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,4-difluoro-fenil)-metanona bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 3.34 (t, J = 7.5 Hz : 2H); 3.56 (t, J = 8 Hz : 2H); 4.05 (mt : 1H); 4.35 (s : 1H); de 7.15 a 7.40 (mt : 9H); 7.58 (dmt, J = 9 Hz : 1H); 7.70 (dd, J = 9/7.5 y 2.5 Hz : 1H)].

La amida N-metoxi-N-metil del ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico se puede preparar operando de la siguiente manera: a una suspensión de 2.03 g de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en 40 cm^3 de diclorometano, enfriada a una temperatura cercana al 0° C con un baño de agua helada, se agrega 2.65 cm^3 de 1-metilpiperidina. Se conserva la solución amarilla obtenida (solución A) a una temperatura cercana al 0° C. A una suspensión de 7 g del ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico en 300 cm^3 de diclorometano y 40 cm^3 de tetrahidrofurano, enfriada a una temperatura cercana a los –8° C, con un baño de hielo e isopropanol, se agrega sucesivamente 2.65 cm^3 de 1-metilpiperidina, luego 1.6 cm^3 de cloroformiato de metilo. Después de agitar durante cerca de 5 minutos a una temperatura cercana a a los –8° C, se agrega gota por gota la solución A anteriormente preparada. Después de agitar durante 10 minutos a una temperatura cercana a los –8° C, se retira el baño enfriador, y se agita la mezcla de reacción a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 20 horas, luego se lava con 3 veces 150 cm^3 de agua, y se concentra en seco bajo presión reducida. Se obtiene así 8.19 g de un residuo que se purifica bajo presión sobre 500 g de sílice Amicon (diámetro de las partículas: 20 – 45 mm), eluyendo con una mezcla acetato de etilo/diclorometano (8/92 en volúmenes). Se obtiene así 6.6 g de la amida N-metoxi-N-metil del ácido 1-[bis-(4-

cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico bajo la forma de un aceite color amarillo pálido.

El ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico se puede preparar de una manera similar a aquella descrita por ANDERSON A.G. y LOK R. *J. Org. Chem.*, 37, 3953-3955 (1972) a partir del 1-benzhidrilazetidin-3-ol, utilizando como materia prima el 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-ol.

Ejemplo 91

La {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona se puede preparar operando al igual que para la {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,4-difluoro-fenil)-metanona, a partir de 1.1 g de la amida N-metoxi-N-metil del ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico, 1.5 cm^3 de 1-bromo-3,5-difluorobenceno, y 316 mg de magnesio en virutas. Se obtiene así 880 mg de {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona bajo la forma de un aceite viscoso color amarillo pálido [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 3.34 (t, J = 7.5 Hz : 2H); 3.55 (t, J = 8 Hz : 2H); 4.03 (mt : 1H); 7.01 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); de 7.20 a 7.40 (mt : 10H)].

Ejemplo 92

La {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-ciclohexil-metanona se puede preparar operando al igual que para la {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,4-difluoro-fenil)-metanona, a partir de 284 mg de la amida N-metoxi-N-metil del ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico, y 1.68 cm^3 de cloruro de ciclohexilmagnesio 2N en el THF. Se obtiene así 116 mg de {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-ciclohexil-metanona bajo la forma de un aceite viscoso c lor

amarillo [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 1.10 a 1.35 y de 1.55 a 1.85 (2 series de mt : 10H en totalidad); 2.30 (mt : 1H); 3.14 (t, J = 8 Hz : 2H); 3.36 (t, J = 8 Hz : 2H); 3.56 (mt : 1H); 4.31 (s : 1H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 93

La {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-fenil-metanona se puede preparar operando al igual que para la {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,4-difluoro-fenil)-metanona, a partir de 258 mg de la amida N-metoxi-N-metil del ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico, y 1.02 cm^3 de bromuro de fenilmagnesio 3N en el THF. Se obtiene así 208 mg de {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-fenil-metanona bajo la forma de un aceite viscoso color amarillo [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 3.35 (t, J = 8 Hz : 2H); 3.57 (t, J = 8 Hz : 2H); 4.13 (mt : 1H); 4.35 (s : 1H); 7.25 (dmt, J = 8 Hz : 4H); 7.34 (dmt, J = 8 Hz : 4H); 7.45 (t ancho, J = 8 Hz : 2H); 7.56 (tt, J = 8 y 1.5 Hz : 1H); 7.84 (dmt, J = 8 Hz : 2H)].

Ejemplo 94

El (RS)-1-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-1-(3,5-difluoro-fenil)-etanol se puede preparar operando de la siguiente manera: a una solución de 100 mg de {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona en 4 cm^3 de tetrahidrofurano, enfriada a una temperatura inferior a –40° C, se agrega 0.167 cm^3 de una solución de bromuro de metilmagnesio 3N después de agitar durante 20 horas a una temperatura cercana al 0° C se agrega 5 cm^3 de agua, luego se extrae la fase acuosa decantada con 5 cm^3 de acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de magnesio las fases orgánicas reunidas, y se concentra en seco las mismas bajo presión reducida. Se obtiene así 91 mg de un residuo, el cual se purifica mediante cromatografía bajo presión sobre un cartucho de 10 g de sílice,

eluyendo con una mezcla acetato de etil/ciclohexano (1/9 en volúmenes). Se obtiene así 74 mg de (RS)-1-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-1-(3,5-difluoro-fenil)-etanol bajo la forma de un aceite incoloro [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): de 1.46 (s : 3H); 2.71 (mt : 1H); 2.82 (mt : 1H); 2.98 (tj, J = 7.5 Hz : 1H); 3.24 (t, J = 7.5 Hz : 1H); 3.34 (mt : 1H); 4.31 (s : 1H); 4.33 (mf : 1H); 6.67 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.98 (mt : 2H); de 7.25 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 95

La O-alil-oxima de la {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona se puede preparar operando de la siguiente manera: se agita una solución de 100 mg de {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona y 101 mg de clorhidrato de O-alil-hidroxilamina en 5 cm^3 de piridina, a una temperatura cercana a os 20° C durante 20 horas. Luego se agrega 5 cm^3 de agua y se extrae la mezcla de reacción con 2 veces 5 cm^3 de acetato de etilo. Se seca las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, luego se concentran en seco bajo presión reducida. Se obtiene así 111 mg de un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía bajo presión sobre un cartucho de 20 g de sílice (diámetro de las partículas de 0.04 a 0.063 mm), eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (2/98 en volúmenes). Se obtiene así 68 mg de O-alili-oxima de la {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona bajo la forma de un aceite viscoso incoloro [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm). Se observa una mezcla de los 2 isómeros Z y E en las proporciones aproximativas de 65/35 o a la inversa; 2.84 y 3.11 (2t anchos, respectivamente J = 8 Hz y J = 7.5 Hz : 2H en totalidad); 3.44 y 3.66 (2t anchos, respectivamente J = 7.5 Hz y J = 8 Hz : 2H en totalidad); 3.58 y 3.81 (2 mts : 1H totalidad); 4.16 y 4.30 (2s : 1H en totalidad); 4.59 (mt : 2H); 5.22 (dmt, J = 11 Hz :

1H); 5.27 (dmt, J = 18 Hz : 1H); 5.96 (mt : 1H); 6.80 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.91 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 96

La O-etil-oxima de la {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona se puede preparar operando tal y como se describe para la preparación de la O-alil-oxima de la {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona: A partir de 100 mg de {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona y 90 mg de clorhidrato de O-etil-hidroxilamina, se obtiene así 83 mg de O-etil-oxima de la {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona bajo la forma de un aceite viscoso incoloro [Espectro de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm). Se observa una mezcla de los 2 isómeros Z y E en las proporciones aproximativas de 65/35 o a la inversa; 1.25 y 1.27 (2t J = 7 Hz : 3H en totalidad); 2.82 y 3.12 (2t anchos, respectivamente J = 8 Hz y J = 7.5 Hz : 2H en totalidad); 3.45 y 3.66 (2t anchos, respectivamente, J = 7.5 Hz y J = 8 Hz : 2H en totalidad); 3.58 y 3.78 (2mts : 1H en totalidad); de 4.05 a 4.20 (mt : 2H); 4.16 a 4.30 (2s : 1 H en totalidad); 6.80 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.91 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 97

La (RS)-1-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-3-metilurea se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 300 mg del clorhidrato del ácido {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-acético en 15 cm^3 de tolueno anhidro, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, a una temperatura cercana a los 20° C se agrega sucesivamente, 0.336 cm^3 de trietilamina y 0.38 cm^3 de difenilfosfoácido. Se agita la solución obtenida a una

temperatura cercana a los 60° C durante cerca de 90 minutos. Se agrega 2.6 cm^3 de una solución de metilamina 2M en el tetrahidrofurano, se mantiene la agitación a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas, se concentra en seco el medio de reacción bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se retoma el residuo con 1 cm^3 de metanol luego se deposita sobre un cartucho BOND-ELUT SCX VARIAN 5 g de referencia 1.225-6027 a condicionada con metanol. Se lava el cartucho con metanol luego se eluye con metanol amoniacal 2N. se reúne y se concentra en seco las fracciones amoniacales bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se obtiene así 250 mg de un aceite claro que se retoma con 1 cm^3 de diclorometano, luego se deposita sobre un cartucho de 16 mm de diámetro, la cual se llena con 5 g de sílice de granulometría 0.015-0.035 mm, acondicionada y eluida con diclorometano entre 0 y 40 cm^3, luego se eluye con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (80/20 en volúmenes) con la ayuda de un sistema de bombeo. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C las fracciones comprendidas entre 50 y 80 cm^3. Se obtiene así 140 mg (RS)-1-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-3-metilurea bajo la forma de un merengue [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.66 (mt : 1H); 2.82 (d, J = 5 Hz : 3H); 2.95 (mt : 1H); 3.03 (mt : 1H); 3.18 (mt : 2H); 4.24 (mt : 1H); 4.30 (s : 1H); 4.92 (t; J = 7 Hz : 1H); 5.36 (d ancho, J = 7 Hz : 1H); 6.67 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.80 (mt : 2H); de 7.20 a 7.30 (mt : 8H)].

La preparación del clorhidrato del ácido {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-acético se describe en la patente "derivados carbonados", ejemplo 77.

Ejemplo 98

La (RS)-1-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-3-isopropilurea se puede preparar de la siguiente manera: a una solución de 17 µl de isopropilamina en 1 cm^3 de tolueno anhidro, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 3 cm^3, o sea 0.1mM de una solución de (RS)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluoro-fenil)-isocianato-metil]-azetidina recientemente preparada. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se concentra en seco el medio de reacción bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se retoma el residuo sólido con 1 cm^3 de metanol luego se deposita sobre un cartucho BOND-ELUT SCX VARIAN 500 mg de referencia 1210-2040 acondicionada con metanol. Se lava el cartucho con metanol luego se eluye con metanol amoniacal 2N. Se reúne y se concentra en seco las fracciones amoniacales bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se retoma el residuo sólido así obtenido con 1 cm^3 de diclorometano, luego se deposita sobre un cartucho IST FlashPack de referencia SIL 016-002 rellena con 2 g de sílice (0.065-0.090 mm) acondicionada con diclorometano y eluida con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes) con la ayuda de un sistema de bombeo. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C las fracciones comprendidas entre 20 y 38 cm^3. Se obtiene así 14 mg de (RS)-1-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-3-isopropilurea bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 1.14 (d, J = 6.5 Hz : 3H); 1.15 (d, J = 6.5 Hz : 3H); 2.66 (mt : 1H); 2.92 (dd ancho, J = 8 y 5.5 Hz : 1H); 3.01 (dd ancho, J = 8 y 5.5 Hz : 1H); 3.16 (t, J = 8 Hz : 1H); 3.20 (t, J = 8 Hz : 1H); 3.85 (mt : 1H); 4.06 (d, J = 8 Hz : 1H); 4.29 (s : 1H); 4.91 (t; J = 7 Hz : 1H); 5.17 (d, J = 6.5 Hz : 1H); 6.66 8tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.78 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

306
456

La -(RS)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluoro-fenil)-isocianato-metil]-azetidina se puede preparar de la siguiente manera: a una solución de 150 mg del clorhidrato del ácido {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-acético en 9 cm^3 de tolueno anhidro, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.126 cm^3 de trietilamina y 0.195 cm^3 de difenilfosfonoácido. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 50° C durante cerca de una hora. Se deja enfriar y se obtiene así la (RS)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluoro-fenil)-isocianato-metil]-azetidina en solución en el tolueno que se utilizará posteriormente bajo esta forma.

Ejemplo 99

La (RS)-1-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-3-isobutilurea se puede preparar de la siguiente manera: a una solución de 20 µl de isobutilamina en 1 cm^3 de tolueno anhidro, bajo atmósfera inerte de nitrógeno, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega 3 cm^3, o sea 0.1mM de una solución de (RS)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluoro-fenil)-isocianato-metil]-azetidina recientemente preparada. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se concentra en seco el medio de reacción bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se retoma el residuo sólido con 1 cm^3 de metanol, luego se deposita sobre un cartucho BOND-ELUT SCX VARIAN 500 mg de referencia 1210-2040 acondicionada con metanol. Se lava el cartucho con metanol luego, se eluye con metanol amoniacal 2N. Se reúne y se concentra en seco las fracciones amoniacales bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se retoma el residuo así obtenido con 1 cm^3 de diclorometano, luego se deposita sobre un cartucho IST FlashPack de referencia SIL 016-002 rellena con

2 g de sílice (0.065-0.090 mm), acondicionada con diclorometano y eluida con una mezcla diclorometano-acetato de etilo (90/10 en volúmenes) con la ayuda de un sistema de bombeo. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa).a los 40° C las fracciones comprendidas entre 0 y 15 cm^3. Se obtiene así 14 mg de (RS)-1-[(1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il)-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-3-isobutilurea bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 089 (d, J = 6.5 Hz : 3H); 0.90 (d, J = 6.5 Hz : 3H); 1.74 (mt : 1H); 2.66 (mt : 1H); de 2.90 a 3.25 (mt : 6H); 4.29 (s y mt : 2H en totalidad); 4.90 (t, J = 7 Hz : 1H); 5.34 (d ancho, J = 6.5 Hz : 1H); 6.66 (tt, J = 9 y 2 Hz : 1H); 6.80 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 100

La N-metil-N-fenil-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxamida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 100 mg de ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.039 cm^3 de N-metilanilina, 87 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0.063 cm^3de trietilamina, luego 4 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho IST FlashPack de referencia SIL 016-005 rellena con 5 g de sílice (0.065-0.090 mm), acondicionada con diclorometano y eluida con un gradiente de mezcla diclorometano-acetato de etilo (variando el porcentaje de acetato de etilo de 0 a 5 en volúmenes) con la ayuda de un sistema de bombeo recogiendo fracciones de 1.5 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 50° C las fracciones 3 a 15. Se obtiene así 95 mg de 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-N-metil-N-fenil-3-carboxamida bajo la forma de un merengue color crema [Espectro de R.M.N ^1H

(400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 3.08 (mt : 2H); 3.21 (mt : 3H); 3.27 (s : 3H); 4.35 (s : 1H); 7.06 (d, J = 7.5 Hz : 2H); de 7.15 a 7.45 (mt : 11H)].

Ejemplo 101

La 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-N-bencil-N-metil-3-carboxamida se puede preparar de la siguiente manera: a una suspensión de 150 mg de ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico activado sobre una resina TFP (165 µm) en 2 cm^3 de diclorometano se agrega 0.0213 cm^3 de N-bencilmetilamina. Se agita la suspensión a una temperatura cercana a los 20° C, durante 22 horas, luego se filtra sobre vidrio sinterizado. Se lava nuevamente el residuo sólido con 2 veces 1 cm^3 de diclorometano. Se reúne y se concentra en seco los filtrados bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se obtiene así 38 mg de 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-N-bencil-N-metil-3-carboxamida bajo la forma de una goma incolora [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.78 (s : 3H); de 3.25 a 3.55 (mt : 5H); 4.38 (mt : 2H); 4.57(s : 1H); de 7.15 a 7.40 (mt : 13H);].

El ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico activado sobre una resina TFP se puede preparar de la siguiente manera: A una suspensión de 2.7 g de resina TFP (función fenol libre, 1.1 mmol/g, o sea 2.975 mM), en 40 cm^3 de dimetilformamida anhidro, se agrega 2g de ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico, 73 mg de 4-dimetilaminopiridina, 0.927 cm^3 de 1,3-diisopropilcarbodiimida. Después de agitar durante 19 horas a una temperatura cercana a los 20° C se filtra la suspensión, se lava la resina con 40 cm^3 de dimetilformamida, 40 cm^3 de tetrahidrofurano, 40 cm^3 de diclorometano, luego se seca la misma al vacío con peso constante. Se obtiene así 3.6 g de ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico activado sobre resina TFP.

El ácido 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidina-3-carboxílico se puede preparar de una manera similar a aquella descrita por ANDERSON A.G. y LOK R. *J. Org. Chem.*, 37, 3953-3955 (1972) a partir del 1-benzhidrilazetidin-3-ol, utilizando como materia prima el 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-ol.

La resina TFP (función fenol libre) se puede prepara según el modo operativo descrito en la patente WO9967228.

Ejemplo 102

La (RS)-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-metilamina se puede preparar de la siguiente manera: a una solución de 108 mg de {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona en 2 cm^3 de diclo-1,2 etano anhidro se agrega 0.099 cm^3 de metilamina, luego sucesivamente 84 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, 0.014 cm^3 de ácido acético. Después de agitar durante 12 horas a una temperatura cercana a los 20° C se agrega nuevamente de manera sucesiva 0.992 cm^3 de metilamina, 85 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, luego 0.143 cm^3 de ácido acético. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 24 horas, luego se lava con 4 cm^3 de una solución saturada de bicarbonato de socio. Se decanta la fase orgánica, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra luego se concentra bajo presión reducida (2.7 kPa). Se purifica el residuo así obtenido sobre un cartucho IST FlashPack de referencia SIL 016-002 rellena con 2 g de sílice (0.063-0-090 mm) a condicionada con diclorometano y eluida con un gradiente de mezcla diclorometano-metano (variando el porcentaje de metanol de 0 a 6 en volúmenes) con la ayuda de un sistema de bombeo, recogiendo fracciones de 1 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7

kPa) a 50° C las fracciones 8 a 18. se obtiene así 66 mg de [{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-metilamina bajo la forma de una miel incolora [Espectro de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 2.25 (s : 3H); 2.60 (mt : 1H); 2.68 (t, J = 7 Hz : 1H); 2.94 (t, J = 7 Hz : 1H); 3.02 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 3.34 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 3.58 (d, J = 9 Hz : 1H); 4.25 (s : 1H); 6.67 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.80 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 103

La (RS)-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-isobutilamina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 109 mg de {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona en 2 cm^3 de diclo-1,2 etano anhidro se agrega 0.028 cm^3 de isobutilamina, luego sucesivamente 85 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, 0.015 cm^3 de ácido acético. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho relleno con 5 g de sílice, acondicionado con diclorometano y eluido con un gradiente de mezcla diclorometano-acetato de etilo (variando el porcentaje de acetato de etilo de 0 a 10 en volúmenes) con la ayuda de un sistema de bombeo. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 40° C las fracciones que contienen el producto buscado. Se obtiene así 8 mg de (RS)-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-isobutilamina [Espectro de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.85 (d, J = 7 Hz : 3H); 0.87 (d, J = 7 Hz : 3H); 1.63 (mt : 1H); 2.15 (dd, J = 11 y 7.5 Hz : 1H); 2.25 (dd, J = 11 y 7 Hz : 1H); 2.57 (mt : 1H); 2.70 (t, J = 7 Hz : 1H); 2.92 (t, J = 7 Hz : 1H); 3.01 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 3.33 (t ancho, J = 7.5 Hz : 1H);3.66 (d, J = 9 Hz : 1H); 4.25 (s : 1H); 6.66 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.81 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

SH
461

Ejemplo 104

La (RS)-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-butilamina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 108 mg de {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona en 2 cm^3 de diclo-1,2 etano anhidro se agrega 0.0265 cm^3 de n.butilamina, luego sucesivamente 95 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, 0.0143 cm^3 de ácido acético. Después de agitar durante cerca de 16 horas a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega nuevamente de manera sucesiva 0.0265 cm^3 de n.butilamina, 85 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, luego 0.043 cm^3 de ácido acético. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 24 horas, se lava con 4 cm^3 de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se decanta la fase orgánica, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra luego se concentra bajo presión reducida (2.7 kPa). Se purifica el residuo sobre un cartucho IST FlaskPack de referencia SIL 016-02 rellena con 2 g de sílice, (0.065-0.090 mm) acondicionado con diclorometano y eluido con un gradiente de mezcla diclorometano-metanol (variando el porcentaje de metanol de 0 a 6 en volúmenes) con la ayuda de un sistema de bombeo, recogiendo fracciones de 1 cm^3. Se reúne y se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a los 50° C las fracciones 25 a 30. Se obtiene así 37 mg de (RS)-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-butilamina bajo la forma de una miel incolora [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.85 (t, J = 7.5 Hz : 3H); de 1.20 a 1.50 (mt : 4H); 2.37 (t ancho, J = 7 Hz : 2H); 2.56 (mt : 1H); 2.67 (t, J = 7 Hz : 1H); 2.89 (t, J = 7 Hz : 1H); 2.99 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 3.32 (t ancho, J = 7 Hz : 1H); 3.67 (d, J = 9 Hz : 1H); 4.24 (s : 1H); 6.65 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.80 (mt : 2H); de 7.20 a 7.35 (mt : 8H)].

Ejemplo 105

La (RS)-N-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-3-metil-butiramida se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 0.017 cm^3 de ácido isovalérico en 2 cm^3 de diclorometano anhidro, a una temperatura cercana a los 20° C, se agrega sucesivamente 0.025 cm^3 de N,N'-diisopropilcarbodiimida, 10 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol, 30 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-C-(3,5-difluoro-fenil)-metilamina. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas. Se deposita el medio de reacción sobre un cartucho BOND-ELUT SCX VARIAN 500 mg de referencia 12102040 acondicionado con metanol. Se lava el cartucho con metanol luego se eluye con metanol amoniacal 2N. Se reúne y se concentra en seco las fracciones amoniacales bajo presión reducida (2.7 kPa) a una temperatura cercana a los 40° C. Se obtiene así 35 mg de (RS)-N-[{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metil]-3-metil-butiramida bajo la forma de una miel amarilla [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm): 0.98 (d, J = 5 Hz : 6H); de 2.05 a 2.25 (mt : 3H); 2.71 (mt : 1H); 2.90 (mt : 1H); 3.00 (mt : 1H); 3.20 (mt : 2H); 4.30 (s : 1H); 5.14 (t, J = 7.5 Hz : 1H); 6.48 (d ancho, J = 7.5 Hz : 1H); 6.67 (tt, J = 9 y 2.5 Hz : 1H); 6.75 (mt : 2H); de 7.20 a 7.40 (mt : 8H)].

La (RS)-C-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metilamina se puede preparar de la siguiente manera: A una solución de 216 mg de (RS)-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metanona en 10 cm^3 de metanol, luego sucesivamente 385 mg de acetato de amonio y 29 mg de cianoborohidruro de sodio. Se agita la solución obtenida a una temperatura cercana a los 20° C durante cerca de 12 horas, luego se tibia a 45 ° C durante 6 horas. Se agrega a esta solución 29 mg de cianoborohidruro de sodio. Se

513
463

continúa la agitación a una temperatura cercana a los 20° C durante 72 horas. Se vierte el medio de reacción en una mezcla de 30 cm^3 de agua helada con 5 cm^3 de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, luego se extrae con 2 veces 30 cm^3 de acetato de etilo, se extrae la fase orgánica con 2 veces 30 cm^3 de ácido clorhídrico N, se alcaliniza la fase acuosa así obtenida con una solución acuosa de hidróxido de sodio normal, luego se extrae con 3 veces 20 cm^3 de acetato de etilo se seca las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtra luego se concentra en seco bajo presión reducida (2.7 kPa) a 40° C. Se obtiene así 35 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-azetidin-3-il}-(3,5-difluoro-fenil)-metilamina bajo la forma de una miel color amarillo.

Los medicamentos según la invención están compuestos por la fórmula (I) o un isómero o una sal de tal compuesto, en estado puro o bajo la forma de una composición en la cual está asociado con cualquier otro producto compatible desde el punto de vista farmacéutico, pudiendo ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según la invención se pueden utilizar por vía oral, parenteral, rectal, o tópica.

Como composiciones sólidas para la administración oral se puede utilizar comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, tabletas) o granulados. En estas composiciones, el principio activo según la invención se mezcla con uno o varios diluyentes inertes, tales y como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo corriente de argón. También estas composiciones pueden contener sustancias diferentes a los diluyentes, por ejemplo algunos lubrificantes tales y como el estearato de magnesio o el talco, un colorante, una capa (grageas), o un barniz.

Como composiciones líquidas para la administración oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes tales y como el agua, el etanol, el glicerol, los aceites vegetales o el aceite de parafina. Estas composiciones pueden contener sustancias diferentes a los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración parenteral pueden ser preferiblemente soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo, se puede utilizar el agua, el propilenoglicol, un polietilenoglicol, aceites vegetales, especialmente el aceite de oliva, esteres orgánicos inyectables, por ejemplo el oleato de etilo u otros disolventes orgánicos convenientes. Dichas composiciones también pueden contener adyuvantes, especialmente agentes humectantes, isotonificantes, emulsificantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización se puede hacer de diferentes formas, por ejemplo mediante filtración aseptizantes, incorporando a la composición agentes esterilizantes, mediante irradiación o calentamiento. También se pueden preparar bajo la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en el momento de su utilización en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable. Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, a demás del producto activo, excipientes tales y como la mantequilla de cacao, los glicéridos semisintéticos o los polietilenoglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser por ejemplo cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

En terapéutica humana, los compuestos según la invención son especialmente útiles para el tratamiento y/o prevención de las psicosis incluyendo la esquizofrenia, los trastornos ansiosos, la depresión, la epilepsia, la

neurodegeneración, los desórdenes cerebelosos y espinocerebelosos, los desordenes cognitivos, el trauma craneal, los ataques de pánico, las neuropatías periféricas, los glaucomas, la migraña, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la corea (o baile de San Vito) de Huntington, el síndrome de Raynaud, los temblores, el desorden compulsivo obsesivo, la demencia senil, los desórdenes tímicos, el síndrome de Tourette, la disquinesia tardía, los desórdenes bipolares, los cánceres, los desórdenes del movimiento inducido.por los medicamentos, las distonías, los choques endotoxémicos, los choques hemorrágicos, la hipotensión, el insomnio, las enfermedades inmunológicas, la esclerosis en placas, los vómitos, el asma, los trastornos del apetito (bulimia, anorexia), la obesidad, los trastornos de la memoria, los trastornos del transito intestinal, en la suspensión de los tratamientos crónicos y abuso de licor o medicamentos (opiáceos, barbitúricos, marihuana, cocaína, anfetaminas, fenciclidos, alucinógenos, benzodiazepinas por ejemplo), como analgésicos o potencializadores de la actividad analgésica de los medicamentos narcóticos y no narcóticos.

Las dosis dependen de efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; en general están comprendidas entre 5 mg y 1.000 mg por día por vía oral para un adulto con dosis unitarias que van de 1 mg a 250 mg de sustancia activa.

De una manera general, el médico determinará la posología apropiada dependiendo de la edad, del peso y de todos los demás factores propios al sujeto que se debe tratar.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones según la invención:

EJEMPLO A

Se prepara, según la técnica habitual, cápsulas dosificadas a 50 mg de producto activo con la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I) ——— 50 mg
- Celulosa ——— 18 mg
- Lactosa ——— 55 mg
- Sílice coloidal ——— 1 mg
- Carboximetilalmidón sódico ——— 10 mg
- Talco ——— 10 mg
- Estearato de magnesio ——— 1 mg

EJEMPLO B

Se prepara, según la técnica habitual, comprimidos dosificados a 50 mg de producto activo con la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I) ——— 50 mg
- Lactosa ——— 104 mg
- Celulosa ——— 40 mg
- Polividona ——— 10 mg
- Carboximetilalmidón sódico ——— 22 mg
- Talco ——— 10 mg
- Estearato de magnesio ——— 2 mg
- Sílice coloidal ——— 2 mg

SIX
467

- Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerina, óxido de titanio (72-3,5-24,5) k.s.p. 1 comprimido terminado de 245 mg, recubierto de una película.

EJEMPLO C

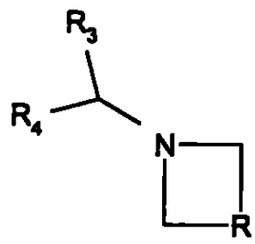
Se prepara una solución inyectable que contiene 10 mg de producto activo con la siguiente composición:

- Compuesto de fórmula (I) ——— 10 mg
- Ácido benzoico ——— 80 mg
- Alcohol bencílico ——— 0.06 ml
- Benzoato de sodio ——— 80 mg
- Etanol al 95% ——— 0.4 ml
- Hidróxido de sodio ——— 24 mg
- Propileno glicol ——— 1.6 ml
- Agua ——— k.s.p. 4 ml

510.
468

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



(I)

En donde

R representa un radical CR_1R_2, $C=C(R_5)SO_2R_6$ o $C=C(R_7)SO_2$ alk,

en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_9)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_8$, $-CO-R_8$, -CO-ciclo alquilo, $SO-R_8$, $-SO_2-R_8$, $-C(OH)(R_{12})(R_8)$, $-C(OH)(R_8)$(alquilo), $-C(=NOalk)R_6$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$, $CH_2-CH(R_8)NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalk)R_6$, $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_8)NHSO_2$alk, $-CH(R_8)NHCONH$alk o $-CH(R_8)NHCO$alk,

o R_1 representa un radical alquilo, NH-R_{15}, ciano, -S-alk-$NR_{16}R_{17}$, $-CH_2-NR_{18}R_{19}$, o $-NR_{20}R_{21}$ y R_2 representa un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$,

R_3 y R_4, idénticos o diferentes, representan un radical alquilo o cicloalquilo, un radical aromático escogido entre fenilo, naftilo o indenilo, dichos aromáticos estando no sustituidos o sustituidos por uno o más halógenos, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CO-alk, ciano, -COOH, -COOalk, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquilo o -alk-$NR_{24}R_{25}$; o es un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidro benzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, imidazolilo, isocromanilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo, tienilo, dichos heteroaromáticos pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o varios

S19
469

halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-$NR_{24}R_{25}$, -$CONR_{22}R_{23}$, -alk-$NR_{24}R_{25}$, alquil sulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfiniloalquilo, alquilsulfonilalquilo o hidroxialquilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_6 representa un radical Ar o Het,

R_7 representa un radical cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterociclinilo eventualmente sustituidos por un radical –CSO-fenilo,

R_8 representa un átomo de hidrogeno o un radical alquilo,

R_9 representa un radical –CO-$NR_{26}R_{27}$, -COOH, -COOalk, -CH_2OH, -NH-CO-NH-alk, -CH_2-NHR_{28} o –NHCOOalk,

R_{10} representa un radical Ar o Het,

R_{11} representa un radical –SO_2-alk, -SO_2-Ar, -SO_2-Het,

R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het,

R_{13} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_{14} representa un radical Ar, Het, -alk-Ar o –alk-Het,

R_{15} representa un radical alquilo, cicloalquilo o –alk-$NR_{29}R_{30}$,

R_{16} y R_{17}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{16} y R_{17} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R_{18} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_{19} representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, -SO_2-alk, -CO-NHalk o –COOalk,

o bien R_{18} y R_{19} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos cogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y eventualmente sustituido por un o varios radicales alquilo,

-$NR_{20}R_{21}$, representa un heterociclo monociclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 miembros y que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno,

R_{22} y R_{23}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{22} y R_{23} forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R_{24} y R_{25}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalk, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, -alk-O-alk, hidroxialquilo o bien R_{24} y R_{25} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk, -CO-NH_2,

R_{26} y R_{27}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -alk-COOalk, -alk-Ar, -alk-Het, -alk-N(alk)$_2$, R_{26} y R_{27} pueden igualmente formar junto con el átomo de nitrógeno el cual están unidos heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos diferentes escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y eventualmente sustituido por un o varios radicales alquilo, alcoxi, halógeno.

R_{28} representa un radical –CH_2-alk, benzilo, -SO_2alk, -CONHalk, -COalk, cicloalquilalquilocarbonilo, cicloalquilcarbonilo, -CO-$(CH_2)_n$OH,

n es 1, 2, o 3,

R_{29} y R_{30}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{29} y R_{39} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R_{31} y R_{32}, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, Ar o –alk-Ar o bien R_{31} y R_{32} forman junto con el átomo de nitrógeno al

522
472

cual están unidos un heterociclo escogido entre aciridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

alk representa un radical alquilo o alquileno,

Ar representa un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes escogidos entre halógeno, alquilo, alcoxi, -CO-alk, ciano, -COOH, -COOalk, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxi alquilo, $-alk-NR_{24}R_{25}$, $-NR_{24}R_{25}$, alquiltioalquilo, formilo, hidroxi, CF_3, OCF_3, Het, -O-alk-NH-cicloalquilo o SO_2NH_2,

Het representa un heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno y eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, $-CONR_{22}R_{23}$, hidroxi, hidroxialquilo, oxo o SO_2NH_2,

los radicales y porciones alquilo y alquileno y los radicales y porciones alcoxi son de cadena recta o ramificada y contienen de 1 a 6 átomos de carbono, los radicales cicloalquilo contienen de 3 a 10 átomos de carbono y los radicales heterocicloalquilo y heterociclenilo contienen de 3 a 10 átomos de carbono,

sus isómeros ópticos y sus sales con un ácido mineral u orgánico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el cual Het se escoge entre benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3- dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, indolinilo, indolilo,

isocromanilo, isoquinolilo, piperidilo, pirrolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tiazolilo, tienilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el cual cuando R_{16} y R_{17} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico, saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, el mismo es un ciclo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el cual cuando R_{18} y R_{19} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico, saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, el mismo es un ciclo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

5. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el cual el heterociclo formado por $NR_{20}R_{21}$ es un ciclo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

6. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el cual cuando R_{22} y R_{23} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico, saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, el mismo es un ciclo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el cual cuando R_{24} y R_{25} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico, saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, el mismo

es un ciclo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

8. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el cual cuando R_{26} y R_{27} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico, saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, el mismo es un ciclo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

9. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el cual cuando R_{29} y R_{30} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico, saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, el mismo es un ciclo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo o piperazinilo.

10. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el cual

R representa un radical CR_1R_2,

donde o R_1 representa un átomo de hidrógeno, y R_2 representa un radical –$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ o $C(R_8)(R_9)(R_{10})$,
o en donde R_1 representa un radical alquilo y R_2 representa un radical –$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$,

R_3 y R_4, idénticos o diferentes, representan un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -$CONR_{22}R_{23}$, hidroxialquilo, o –alk-$NR_{24}R_{25}$; o un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo, tienilo, dichos heteroaromáticos pueden estar

no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -CONR$_{22}$R$_{23}$, -alk-NR$_{24}$R$_{25}$ o hidroxialquilo,

R$_8$ representa un átomo de hidrógeno,

R$_9$ representa un radical –CO-NR$_{26}$R$_{27}$, -COOalk, -CH$_2$OH, -NH-CO-NH-alk, CH$_2$-NHR$_{28}$ o –NHCOOalk,

R$_{10}$ representa un radical Ar o Het.

R$_{11}$ representa un radical –SO$_2$-alk, -SO$_2$-Ar, -SO$_2$-Het,

R$_{12}$ representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het,

R$_{22}$ y R$_{23}$, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R$_{22}$ y R$_{23}$ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R$_{24}$ y R$_{25}$, idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo o bien R$_{24}$ y R$_{25}$ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, -CO-NH$_2$.

Ar representa un radical fenilo o naftilo eventualmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes escogidos entre halógeno, alquilo, -CO-alk, ciano, -COOalk, -$CONR_{22}R_{23}$, alquilsulfonilo, hidroxialquilo, -alk-$NR_{24}R_{25}$, -$NR_{24}R_{25}$, hidroxi, CF_3, OCF_3, -O-alk-NH-cicloalquilo o SO_2NH_2,

Het representa un ciclo benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tiazolilo o tienilo,

Sus isómeros ópticos y sales con un ácido mineral u orgánico.

11. Un compuesto escogido entre los compuestos siguientes:

(RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(R)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(S)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(3,5-difluorofenil)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(RS)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(pirido-3-il)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(R)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(pirido-3-il)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(S)-1-[bis(4-clorofenil)metil)]-3-[(pirido-3-il)(metilsulfonil)metil]-acetidina,

(RS)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]acetidina,

(R)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]acetidina,

(S)-1-[bis(3-fluorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)metilsulfonil-metil]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(RS)-{[3-acetidin-1-il-fenil]metilsulfonil-metil]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(R)-{[3-acetidin-1-il-fenil]metilsulfonil-metil]acetidina,

1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-(S)-{[3-acetidin-1-il-fenil]metilsulfonil-metil]acetidina,

(RS)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]pirrolidina,

(R)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]pirrolidina,

(S)-1-[3-({1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]pirrolidina,

(RS)-N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-amina,

(R)-N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-amina,

(S)-N-[3-({1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}metilsulfonil-metil)fenil]-N-metil-amina,

(RS)-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)metilsulfonil-metil] acetidina,

(R)-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)metilsulfonil-metil] acetidina,

(S)-1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)metilsulfonil-metil] acetidina,

1-[bis-(4-clorofenil)metil]-3-(fenilsulfonilmetil)-acetidina,

(RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-3-metil-acetidina,

(R)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-3-metil-acetidina,

(S)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-3-metil-acetidina,

(RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexil acetamida,

(R)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexil acetamida,

(S)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclohexil acetamida,

(RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutil acetamida,

(R)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutil acetamida,

(S)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isobutil acetamida,

(RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropil metil acetamida,

(R)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropil metil acetamida,

(S)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-ciclopropil metil acetamida,

(RS)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropil acetamida,

(R)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropil acetamida,

(S)-2-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-N-isopropil acetamida,

(RS)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-metilsulfonil-etil]-acetidina,

(R)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-metilsulfonil-etil]-acetidina,

(S)-1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-metilsulfonil-etil]-acetidina,

(RS)-1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(R)-1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(S)-1-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RS)-{1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(SS)-{1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RR)-{1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

529
419

(SR)-{1-[(3-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RS)-{1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(SS)-{1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RR)-{1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(SR)-{1-[(4-piridil)-(4-clorofenil)metil]-3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina,

(RS)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina-1-il)-metil)-pirimidina,

(SR)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina-1-il)-metil)-pirimidina,

(RR)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina-1-il)-metil)-pirimidina,

(SS)-5-((4-clorofenil)-{3-[(3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil]-acetidina-1-il)-metil)-pirimidina,

(SS)-{1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil] –acetidina,

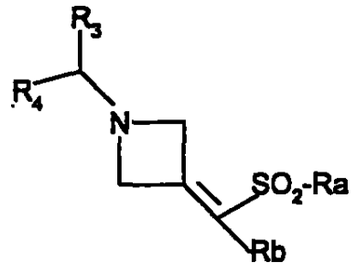
(RR)-{1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil] –acetidina,

(RS)-{1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil] –acetidina,

(SR)-{1-[(2-cloro-pirid-5-il)-(4-clorofenil)metil]-3-[3,5-difluorofenil)-metilsulfonil-metil] –acetidina,

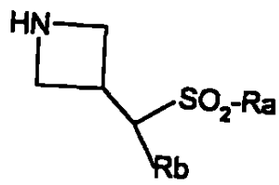
sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables con un ácido u orgánico.

12. Procedimiento de preparación de los compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_{11} representa un radical $-SO_2$-Ar, -SO_2-Het, o $-SO_2$alk y R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het, caracterizado en que se reduce un derivado de fórmula:



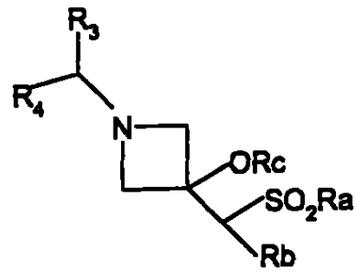
En la cual Ra representa un radical alquilo, Het o Ar y Rb representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het, alquilo, Ar y Het tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

13. Procedimiento de preparación de los compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_{11} representa un radical $-SO_2$-Ar, -SO_2-Het, o $-SO_2$alk y R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado $R_3CH(Br)R_4$ con un derivado de fórmula:



En la cual Ra representa un radical alquilo, Het o Ar y Rb representa un átomo de hidrógeno o un radical Ar o Het, alquilo, Ar y Het tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

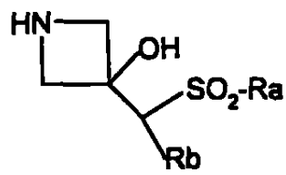
14. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical $C=C(R_5)SO_2R_6$ o $C=C(R_7)SO_2alk$ caracterizado en que se deshidrata un derivado de fórmula:



En la cual o Ra representa un radical Ar o Het y Rb representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o Ra representa un radical alquilo y Rb representa un radical cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterociclenilo eventualmente sustituido por un radical –CSO-fenilo, Rc representa un átomo de hidrógeno o un radical acetilo, R_3, R_4, Ar y Het tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

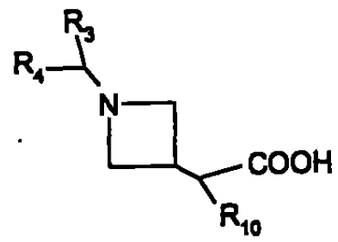
15. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical $C=C(R_5)SO_2R_6$ o $C=C(R_7)SO_2alk$ caracterizado en que se hace reaccionar un derivado $R_3CH(Br)R_4$ con un derivado de fórmula:

532
482



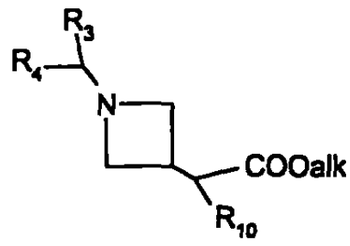
En la cual o Ra representa un radical Ar o Het y Rb representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o Ra representa un radical alquilo y Rb representa un radical cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloenilo eventualmente sustituido por un radical –CSO-fenilo, Rc representa un átomo de hidrógeno o un radical acetilo, R_3, R_4, Ar y Het tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

16. Procedimiento de preparación de los compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical $–CO-NR_{26}R_{27}$ y R_{10} representa un radical Ar o Het, caracterizado en que se hace reaccionar una amina $HNR_{26}R_{27}$ en la cual R_{26} y R_{27} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, sobre un ácido de fórmula:



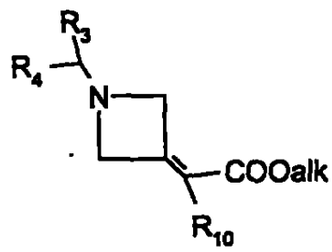
En la cual R_3, R_4, y R_{10} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

17. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical –COOH y R_{10} representa un radical Ar o Het, caracterizado en que se hidroliza el éster correspondiente de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_{10} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, y alk representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

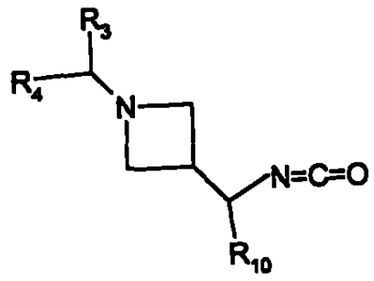
18. Procedimiento de preparación de los compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical –COOalk o –CH_2OH y R_{10} representa un radical Ar o Het, caracterizado en que se recuce un compuesto de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_{10} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 y alk representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

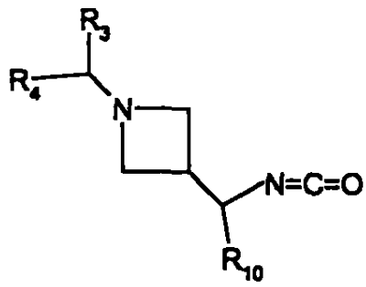
534
484

19. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical –NHCOOalk y R_{10} representa un radical Ar o Het, caracterizado en que se hace reaccionar un alcohol alkOH para el cual alk representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, sobre un derivado de fórmula:



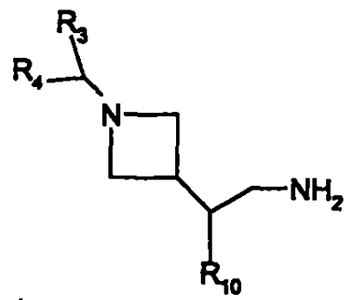
En la cual R_3, R_4, y R_{10} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

20. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical –NH-CO-NH-alk y R_{10} representa un radical Ar o Het, caracterizado en que se hace reaccionar una amina $alkNH_2$ para la cual alk representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, con un derivado de fórmula:



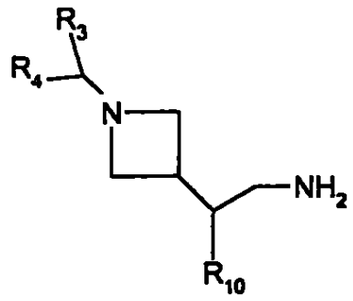
En la cual R_3, R_4, y R_{10} tienen los mismos significados que en la fórmula (I), se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

21. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} representa un radical $-CH_2$-alk o bencilo y R_{10} representa un radical Ar o Het, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



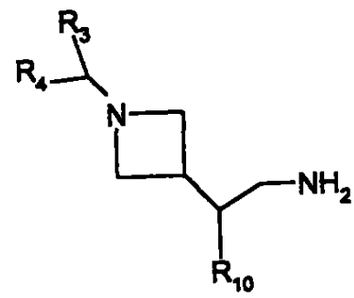
En la cual R_3, R_4, y R_{10} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un aldehido RdCHO para el cual Rd representa un radical $-CH_2$-alk o bencilo y alk representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

22. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} representa un radical $-SO_2$-alk y R_{10} representa un radical Ar o Het, caracterizado en que se hace reaccionar una amina de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_{10} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado $ClSO_2Re$ para el cual Re representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

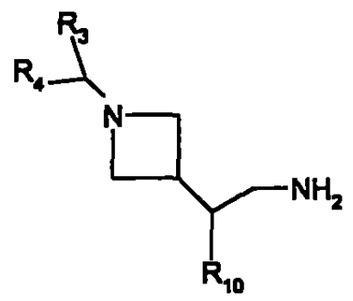
23. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} representa un radical –CO-NHalk y R_{10} representa un radical Ar o Het, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_{10} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado RfNCO para el cual Rf representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

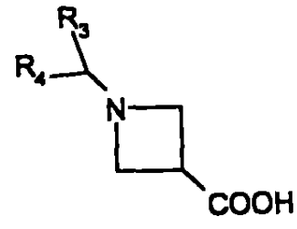
24. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ en el

cual R_8 representa un átomo de hidrógeno, R_9 representa un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} representa un radical –Coalk, cicloalquilalquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, $-CO-(CH_2)_nOH$ y R_{10} representa un radical Ar o Het, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_{10} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un ácido HOOCRg para el cual Rg representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, cicloalquil(C1-3)alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, cicloalquilo(C3-10), $-(CH_2)_nOH$ y n es 1, 2, 3, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

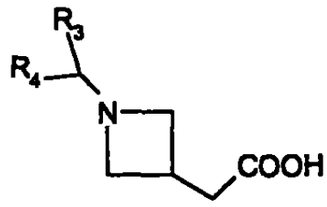
25. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CONR_{13}R_{14}$ caracterizado en que se hace reaccionar una amina $HNR_{13}R_{14}$ en la cual R_{13} y R_{14} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado de fórmula:



En la cual R_3 y R_4, tienen los mismos significados que en la fórmula (I), se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

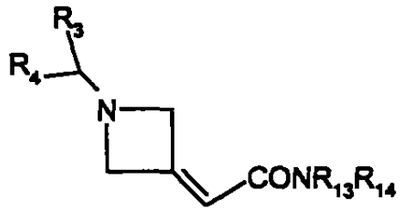
538
488

26. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH_2-CONR_{13}R_{14}$ caracterizado en que se hace reaccionar una amina $HNR_{13}R_{14}$ en la cual R_{13} y R_{14} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado de fórmula:



En la cual R_3 y R_4 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

27. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH_2-CONR_{13}R_{14}$ caracterizado en que se reduce un derivado de fórmula:

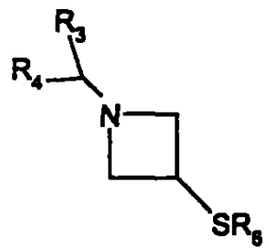


En la cual R_3, R_4, R_{13} y R_{14} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

28. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1

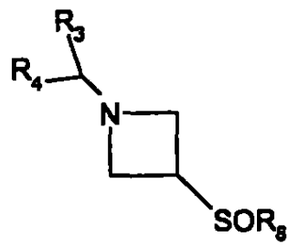
539
489

representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-SOR_6$ caracterizado en que se oxida un derivado de fórmula:



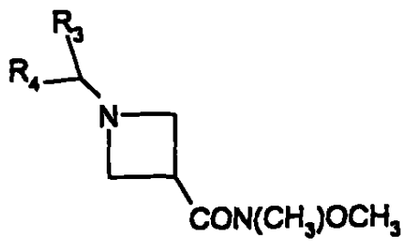
En la cual R_3, R_4, y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

29. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-SO_2R_6$ caracterizado en que se oxida un derivado de fórmula:



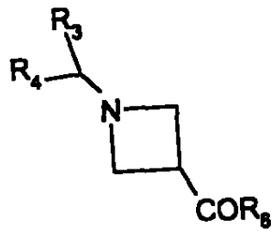
En la cual R_3, R_4, y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

30. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-COR_6$ o –CO-cicloalquilo, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado RhMgBr para el cual Rh tiene el mismo significado que R_6 en la reivindicación 1 o bien representa un radical cicloalquilo (C3-10), se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

31. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-C(OH)(R_6)(R_{12})$ o $-C(OH)(R_6)$(alquilo), caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:

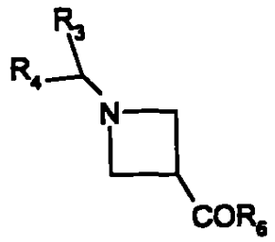


En la cual R_3, R_4, y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado RiMgBr para el cual Ri tiene el mismo significado que R_{12} en la reivindicación 1 o bien representa un radical alquilo (C1-6 de cadena recta o ramificada), se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

32. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1

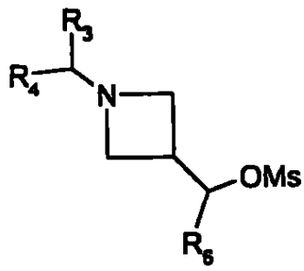
SH
491

representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical –C=(NOalk)(R_6) o –C(=NO-CH_2-CH=CH_2)(R_6), caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado RjONH_2 para el cual Rj representa un radical alquilo (C1-6 de cadena recta o ramificada) o -CH_2-CH=CH_2, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

33. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical –CH(R_6)$NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} representan átomos de hidrógeno, caracterizado en que se hace reaccionar amoniaco sobre un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1 y Ms representa un radical metilsulfoniloxi, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

34. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo, Ar o –alk-Ar, caracterizado en que se hace reaccionar un halogenuro $HalR_{31}$ sobre un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} son átomos de hidrógeno, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

35. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} son radicales alquilo, Ar o –alk-Ar, caracterizado en que se hace reaccionar un halogenuro $HalR_{32}$ sobre un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo, Ar o –alk-Ar, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

36. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo (C2-6) o –alk(C2-6)-Ar, caracterizado en que se hace reaccionar un aldehido RaCHO para el cual Ra es un radical alquilo o –alk-Ar sobre un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} son átomos de

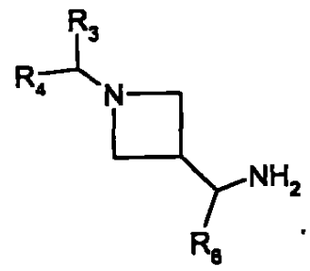
hidrógeno, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

37. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un radical alquilo, Ar o –alk-Ar y R_{32} es un radical alquilo (C2-6) o –alk(C2-6)-Ar, caracterizado en que se hace reaccionar un aldehido RaCHO para el cual Ra es un radical alquilo o –alk-Ar sobre un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo, Ar o –alk-Ar, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

38. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} forman junto con el átomo de nitrpogeno al cual están unidos un heterociclo seleccionado de aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, caracterizado en que se hace reaccionar un dihalogenuro Hal-alk(C2-5)-Hal sobre un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} y R_{32} son átomos de hidrógeno, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

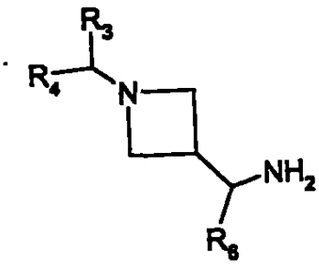
39. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1

representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NHSO_2alk$, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado alkNCO para el cual alk representa un radical alquilo (C1-6 de cadena recta o ramificada), se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

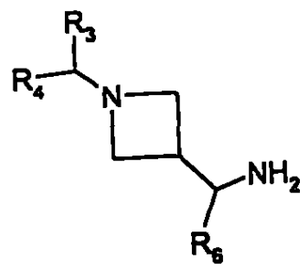
40. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NHCONalk$, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado alkNCO para el cual alk representa un radical alquilo (C1-6 de cadena recta o ramificada), se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

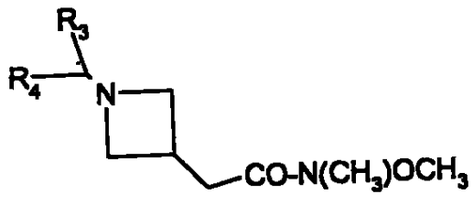
41. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1

representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NHCOR_{31}$, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado $R_{31}COOH$ para el cual R_{31} tiene el mismo significado que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

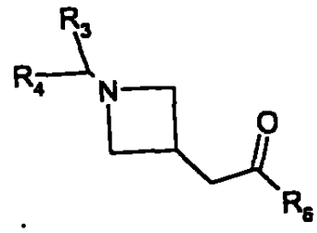
42. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH_2-COR_6$, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3 y R_4 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado de fórmula R_6MgBr para el cual R_6 tiene el mismo significado que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

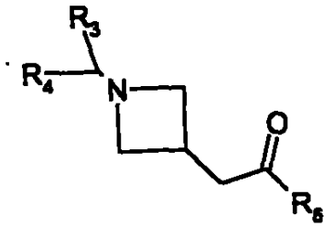
43. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1

representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, y R_4, tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado de fórmula $HNR_{31}R_{32}$ para el cual R_{31} y R_{32} tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

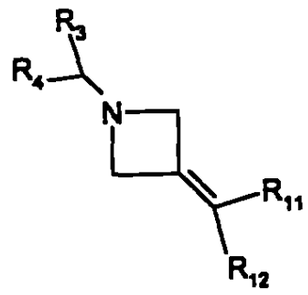
44. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH_2-C(=NOalk)R_6$, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3 y R_4 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado de fórmula $alkONH_2$ para el cual alk representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

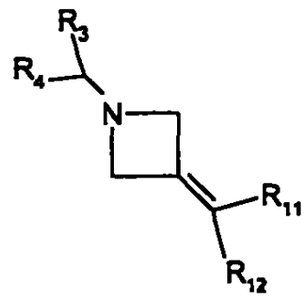
45. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1

representa un radical ciano y R_2 representa un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, en el cual R_8 es un átomo de hidrógeno, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



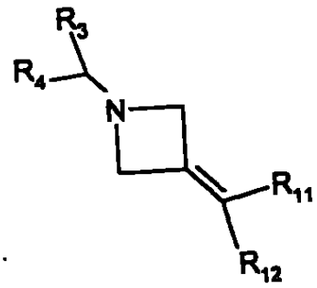
En la cual R_3, R_4, R_{11} y R_{12} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con cianuro de sodio, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

46. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical $-S\text{-alk-}NR_{16}R_{17}$ y R_2 representa un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, en el cual R_8 es un átomo de hidrógeno, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



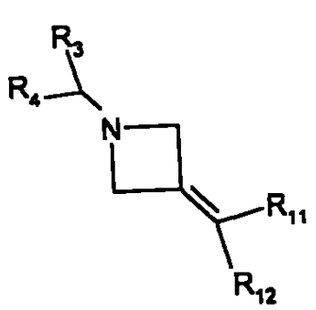
En la cual R_3, R_4, R_{11} y R_{12} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado $HS\text{-alk-}NR_{16}R_{17}$ para el cual alk representa un radical alquilo C1-6 de cadena recta o ramificada y R_{16} y R_{17} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

47. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical $-NHR_{15}$ y R_2 representa un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, en el cual R_8 es un átomo de hidrógeno, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, R_{11} y R_{12} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado H_2NR_{15} para el R_{15} tiene los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

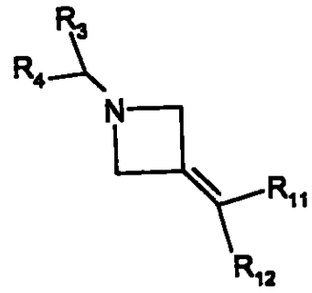
48. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical alquilo y R_2 representa un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, en el cual R_8 es un átomo de hidrógeno, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, R_{11} y R_{12} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado alkMHal para el cual alk representa un radical alquilo C1-6 de

cadena recta o ramificada y M representa un metal, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

49. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical $-NR_{20}R_{21}$ y R_2 representa un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, en el cual R_8 es un átomo de hidrógeno, caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, R_{11} y R_{12} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, con un derivado $HNR_{20}R_{21}$ para el cual $NR_{20}R_{21}$ tiene los mismos significados que en la reivindicación 1, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

50. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical $-alk\text{-}NR_{18}R_{19}$, R_{18} y R_{19} representan átomos de hidrógeno, caracterizado en que se reduce un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el cual R_1 representa un radical ciano, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

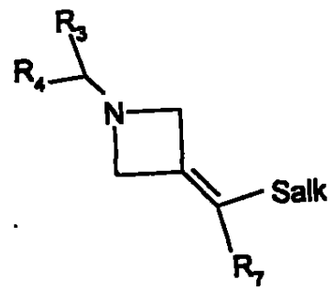
51. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical $-alk\text{-}NR_{18}R_{19}$, R_{18} representa un átomo de hidrógeno y R_{19}

representan un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, -SO_2alk, -CO-NHalk o –COOalk, caracterizado en que se hace reaccionar un halogenuro HalR_{19}, Hal representa un halógeno, con un compuesto de fórmula (1) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical –alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} y R_{19} representan un átomo de hidrógeno, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

52. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical –alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} representa un radical alquilo y R_{19} representan un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, -SO_2alk, -CO-NHalk o –COOalk, caracterizado en que se hace reaccionar un halogenuro de alquilo con un compuesto de fórmula (1) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 representa un radical –alk-$NR_{18}R_{19}$, R_{18} un átomo de hidrógeno y R_{19} representa un radical alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, -SO_2alk, -CO-NHalk o –COOalk, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

53. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual o R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 representan un radical –$C(R_8)(R_9)(R_{10})$ o –$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, o R_1 representa un radical alquilo, NHR_{15}, ciano, -S-alk-$NR_{16}R_{17}$, -alk-$NR_{18}R_{19}$, o –$NR_{20}R_{21}$ y R_2 representa un radical–$C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ y R_8 representa un radical alquilo, caracterizado en que se alquila un compuesto de fórmula (1) correspondiente para el cual R_8 es un átomo de hidrógeno, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

54. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical $C=C(R_7)SO_2alk$, caracterizado en que se oxida un derivado de fórmula:



En la cual R_3, R_4, y R_7 tienen los mismos significados que en la reivindicación 1, y alk representa un radical alquilo (C1-6 de cadena recta o ramificada), se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

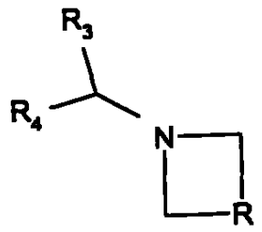
55. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 para los cuales R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} representa un átomo de hidrógeno y R_{32} representa un radical alquilo, caracterizado en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (1) correspondiente para el cual R representa un radical CR_1R_2 en el cual R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 representa un radical $-CO-R_6$, con una amina $HNR_{31}R_{32}$ para la cual R_{31} es un átomo de hidrógeno y R_{32} es un radical alquilo, se aisla el producto y se transforma eventualmente en sal con un ácido mineral u orgánico.

56. Composición farmacéutica que contiene como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 11.

252
502

RESUMEN

Compuestos de fórmula:



(I)

En la cual R representa un radical CR_1R_2, $C=C(R_5)SO_2R_6$ o $C=C(R_7)SO_2alk$, su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

COLO 12457 841 003-5
MLR/jag.
47.

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

503

Item	Expediente No	02078296	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Acta final

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02078296 00000000 Folios: 554
Fecha (AMD): 2002-05-03 16:29:03
Tramite : 411 PCT-PATENT 370 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174989-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA Nº 02 - 34,502
FECHA : MAYO 27 DE 2002

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2094490	27/05/2002	33.344,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	NOMENCLATURA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISEÑOS INDUS	370,000.00
		TOTAL : $	370,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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

C/o 12457-641-007-5

505

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD**	[ ]	[ ]
• Indicación de que se solicita la concesión de 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	[ ]	[ ]
COMPLETA [ ] INCOMPLETA	[ ]	[ ]
DISEÑO INDUSTRIAL [ ]		
• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	[ ]	[ ]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[ ]	[ ]
• Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	[ ]	[ ]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas	[ ]	[ ]
COMPLETA [ ] INCOMPLETA	[ ]	[ ]
ESQUEMA DE TRAZADO [ ]		
• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.	[ ]	[ ]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[ ]	[ ]
• Representación gráfica del esquema de trazado	[ ]	[ ]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[ ]	[ ]
COMPLETA [X] INCOMPLETA	[ ]	[ ]

Firma Responsable

Fecha

Radicacion : 00078296 00000000 Folios: 554
Fecha (AMD) 2002-09-03 16:29:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No 27-00 Piso 2 mezzanine
Conmutador 382 08 40
Fax 350 52 20 e-mail info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia