


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 077722


PETITORIO
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

clón

Radicación : 02077722 00000000

Folios: 214

Fecha (MD): 2002-09-02 17:06:13

Trámite : J. 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC

Recomendación : DADA AUTOTESTAR DE MEJOR CALIDAD

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 O APODERADO Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: <u>clientes@camyo.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4	INVENTOR (ES) (72) 1- Daniel ACHARD 26 Rue Adrien Tessler, 94320 Thiais, Francia 3- Jean BOUQUEREL 40 Rue de l'émancipation, 93700 Drancy, Francia. 5- Serge GRISONI 2 Impasse du Paradis, 94000 Cretail, Francia. 7- Michael MYERS 3 Allée du Préauré, 78860 Saint Nom La Breteche, Francia. 2- Hervé BOUCHARD 7 Allée de la Prévôté 94320 Thiais, Francia. 4- Bruno FILOCHE 8 Avenue de Ceinture 94000 Cretail, Francia. 6- Augustin HITTINGER 11 rue Gallieni, 91430 Igny, Francia.	
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR01/00602</u> Publicación Internacional No. <u>WO 01/64634 A1</u> Fecha: <u>1 de marzo de 2001</u> Fecha : <u>7 de septiembre de 2001</u>	
6	Título (54) <u>COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN DERIVADOS DE</u> <u>ACETIDINA, LOS NUEVOS DERIVADOS DE ACETIDINA Y SU PREPARACION</u>	

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 205/004

; A61K 31/397

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



FR.

3 de marzo de 2000

00/02776

9

Comprobante de pago No.: 02-33,610

Fecha: 23 de mayo de 2002

10

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por 378.000.00.



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



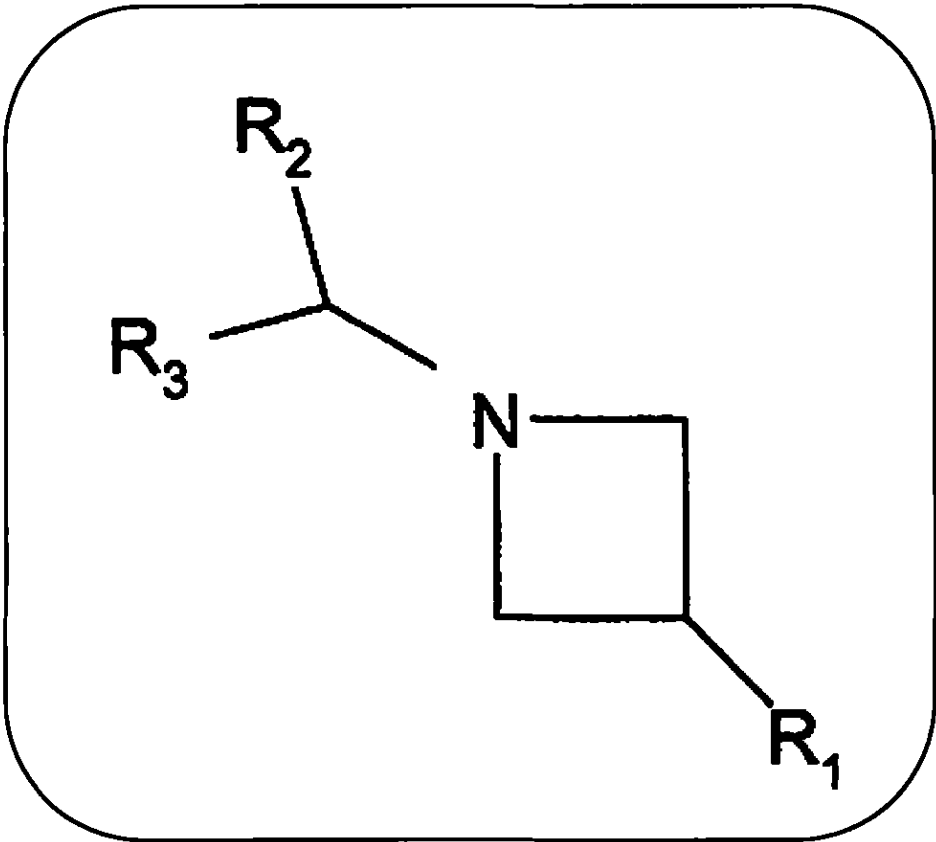
De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI

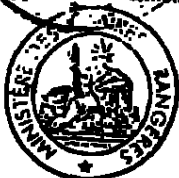
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, S. COLOMBIA

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, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR



Le (notre) soussigné (s) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
Pour la Ministère et par délégation

AVENTIS PHARMA S.A.

résidant (s) à / domiciliado (s) en Antony, France

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, 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, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

par cet instrument désigne à **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **CONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; et **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliés à Bogota, Colombie, Carrera 4ª N° 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'empêchement temporaire ou définitif de celui-ci. La même 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 représentation 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'empêchement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentation 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 mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorisons (amos) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans juridiction; 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 dépôt de marques de fabrique, collectives, defensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et dénominations 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 c) 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 officiels ou personnes sans mandat.

Je soussigné M^{re} **HELENE POMMERY**

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

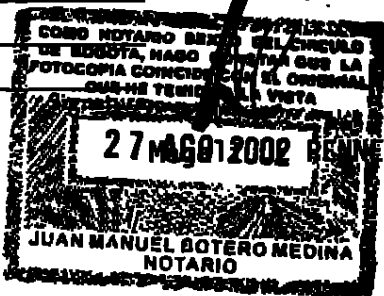
à/en Antony

Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

Apposée sur le présent document

AVENTIS PHARMA S.A.
Firma

© **CAVELIER ABOGADOS**
WPPERDE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.f)

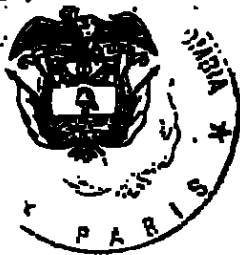




COMO NOTARIO PERTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, NASO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENDRO A LA VISTA

27 AGO 2002

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



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,

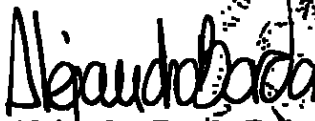
CERTIFICA:

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 dicha 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).



264/00

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Mininteria No. 2680/91

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 DEC 12 A 10 24
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

608553
608553

RECEIVED
7 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

6

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 Cavellier 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.

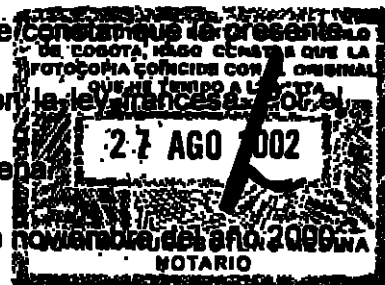
Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

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 constatar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requejo.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.



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

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en París, 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 París. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). 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.

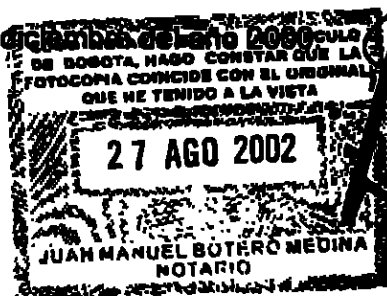
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

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
FRANCOES - ESPAÑOL
Res. Migratoria No. 2680/91

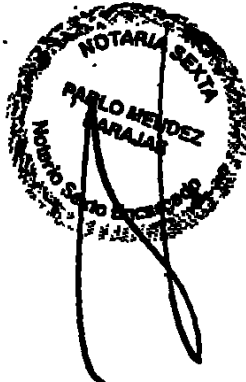
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

Jean Jacques H. Turpin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



NO SE AGENE
RESPONSABILIDAD DEL RETIRO

2000 DIC 18 Araya

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jean Jacques H. Turpin
495453

COYA FIRMADA MANEJE EN IN
DOCUMENTO DE SANTAFIA
LAS FIRMAS MANEJE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

27 AGO 2002

NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

TELEFONO: (57111) 147-1611
TELEFAX: (57111) 217-9211 (57111) 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

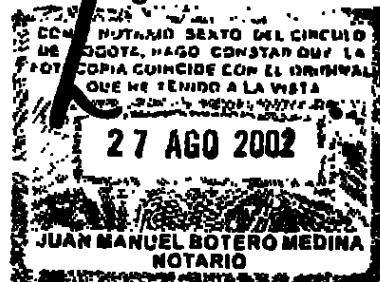
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



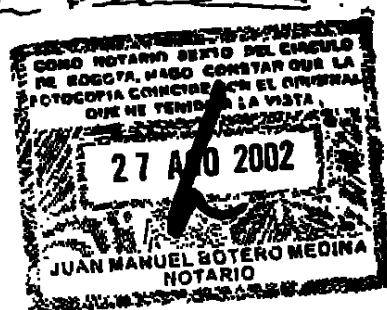
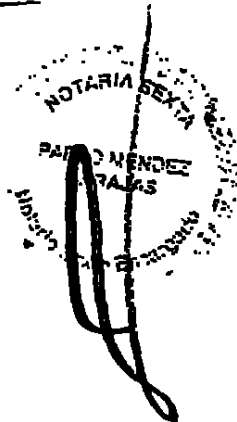
2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
IDENTIFICACIÓN Y PRESENTACIÓN PERSONAL
26 JUN 2002

NOTARIO
QUE
POTESTAD
COMUN
Arqueles G. Guevara
Arceles

quien (as) exhibió(ron) la(s) C.C.
2837924 - 438019
19800832 - 31929
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece
en el presente documento es(son) la(s) suya (s)
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia de fe con esta diligencia.

Don Cali Emilio



(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 01/64634 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 205/04, 401/12,
403/12, 417/12, A61K 31/397, A61P 25/00

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00602

(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.

(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 :
00/02776 3 mars 2000 (03.03.2000) FR

(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).

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 30, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

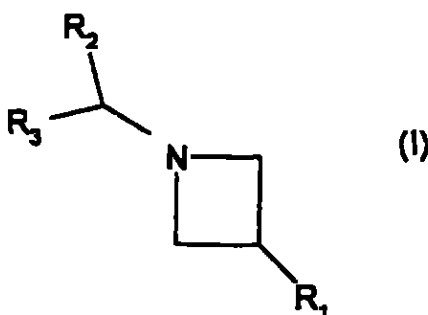
(72) Inventeurs: ACHARD, Daniel; 26, rue Adrien Tesson, F-94320 Thiais (FR). BOUCHARD, Hervé; 7, allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOUQUEREL, Jean; 40, rue de l'émancipation, F-93700 Drancy (FR). FILOCHE, Bruno; 9, avenue de Ceinture, F-94000 Créteil (FR). GRISONI, Serge; 17, rue Bebeuf, F-94600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

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: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING AZETIDINE DERIVATIVES, NOVEL AZETIDINE DERIVATIVES AND PREPARATION THEREOF

(5-4) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES D'AZETIDINE, LES NOUVEAUX DERIVES D'AZETIDINE ET LEUR PREPARATION



(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions containing as active principle a compound of formula (I) wherein: R_1 represents a $-N(R_2)R_3$, $-N(R_2)-CO-R_3$, $-N(R_2)-SO_2R_3$ radical or one of its pharmaceutically acceptable salts, the novel derivatives of formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and their preparation.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule : dans laquelle R_1 représente un radical $-N(R_2)_2$, $-N(R_2)-CO-R_3$, $-N(R_2)-SO_2R_4$ ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, les nouveaux dérivés de formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur préparation.

WO 01/64634 A1

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 00009	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/ 00602	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 comprise 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)



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).

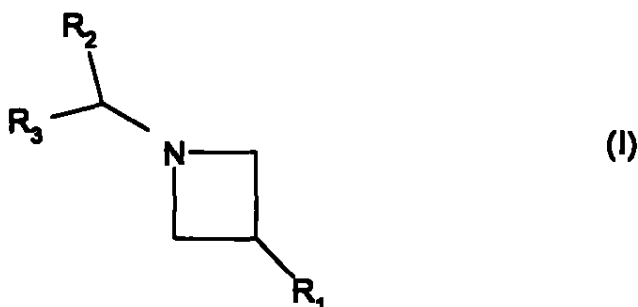
V. Déclaration motivée selon l'article 35.2 quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

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.

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

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques
5 contenant comme principe actif au moins un composé de formule :



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, les nouveaux dérivés de
formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur préparation.

Le composé de formule (I) pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux
10 phényle, R_1 représente un radical $-N(R_4)SO_2R_6$, R_4 représente un radical
phényle et R_6 représente un radical méthyle est décrit comme intermédiaire
de synthèse dans le brevet WO99/01451. Les autres composés et leurs sels
pharmaceutiquement acceptables sont nouveaux et en tant que tels font
partie de l'invention.

15 Dans la formule (I)

R_1 représente un radical $-N(R_4)R_5$, $-N(R_4)-CO-R_5$, $-N(R_4)-SO_2R_6$,

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi
parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou
substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy,
20 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CO-alk$, cyano, $-COOH$, $COOalk$,
 $-CONR_7R_8$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle,

alkylsulfanylaikyle, alkylsulfynylaikyle, alkylsulfonylaikyle, hydroxyalkyle ou
-alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle,
benzothiazolye, benzothiényle, benzoxazolye, chromannyle, 2,3-
dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolye,
5 isochromannyle, isoquinolye, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolye,
1,2,3,4-tétrahydroisoquinolye, thiazolye et thiényle, ces hétéroaromatiques
pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy,
hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, COOalk,
-CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfynyle,
10 alkylsulfonyle, alkylsulfanylaikyle, alkylsulfynylaikyle, alkylsulfonylaikyle ou
hydroxyalkyle ,

R₄ représente un radical -C(R₁₁)(R₁₂)-Het, -Het, -(CR₁₁)(R₁₂)-Ar, Ar, cycloalkyle
ou norbornyle,

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,
15 -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxy, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou
alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R₆ représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈,
-alk-NR₇R₈, alcoxy, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle éventuellement
substitué par 1 ou plusieurs halogène,

20 R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
radical alkyle ou bien R₇ et R₈ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel
ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10
chainons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi
oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou
25 plusieurs alkyle,

R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle

ou bien R_9 et R_{10} 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 alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH₂,

R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R_{11} et R_{12} forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle 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 alkyle,

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₁₃R₁₄, -CO-NH-NR₁₅R₁₆, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, alkylthioalkyle, formyle, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, SO₂NH₂, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{13} et R_{14} forment ensemble avec l'atome d'azote
5 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 alkyle,

R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
10 radical alkyle ou bien R_{15} et R_{16} 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 alkyle,

15 alk représente un radical alkyle ou alkylène.

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 et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone.

20 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,
25 cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

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

Parmi les hétérocycles représentés par Het, on peut citer les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, 5 pipéridine, pipérazine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃.

Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme 10 d'énantiomères et de diastéréoisomères. Ces isomères et leurs mélanges font également partie de l'invention.

De façon préférentielle, les composés de formule (I) sont ceux pour lesquels

R₁ représente un radical -N(R₄)R₅, -N(R₄)-SO₂R₆,

R₂ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs 15 halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -CONR₇R₈, hydroxyalkyle ou -alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 20 -CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle ,

R₃ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -CONR₇R₈, hydroxyalkyle ou -alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi 25 parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

-CONR₇R₈, -alk-NR₈R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle ,

R₄ représente un radical -C(R₁₁)(R₁₂)-Het, -Het, -C(R₁₁)(R₁₂)-Ar, Ar ou norbornyle,

- 5 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxy, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle,

R₆ représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxy, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle,

- 10 R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₇ et R₈ 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 alkyle,

- 15 R₉ et R₁₀, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R₉ et R₁₀ 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
20 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH₂,

- R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH₂Ar,
25 -CH₂Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R_{11} et R_{12} forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont
5 rattachés un cycle 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 alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphthyle, ces différents radicaux étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy,
10 -CO-alk, cyano, -CONR₁₃R₁₄, alkylsulfonyl, -alk-NR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, CF₃, OCF₃, SO₂NH₂, hydroxy, hydroxyalkyle ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3
à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi
15 oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, plus particulièrement, Het représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole,
20 pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃.

R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
25 radical alkyle ou bien R_{13} et R_{14} 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 alkyle,

R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{15} et R_{16} forment ensemble avec l'atome d'azote
 5 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 alkyle,

Encore plus préférentiellement, les composés de formule (I) sont choisis
 10 parmi les composés suivants :

R_1 représente un radical $-N(R_4)-SO_2R_8$,

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles
 15 pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_7R_8$ ou hydroxyalkyle ,

R_3 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles
 20 pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_7R_8$ ou hydroxyalkyle ,

R_4 représente -Het ou Ar,

25 R_6 représente un radical hydroxyalkyle ou alkyle,

R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 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 alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -CONR₁₃R₁₄, -alk-NR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, CF₃, OCF₃, SO₂NH₂, hydroxy ou hydroxyalkyle,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, oxo, hydroxy et plus particulièrement, Het représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃.

R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{13} et R_{14} 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 alkyle,

R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{15} et R_{16} 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 alkyle.

Parmi les composés préférés, on peut citer les composés suivants :

- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthylsulfonamide,
- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide,
- 15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]

azétidin-3-yl)-méthylsulfonamide,

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

5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthyl
sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-
méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-
méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-
méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-
aminobenzoate d'éthyle,

15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-
méthylsulfonamide,

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

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-
difluorobenzyl)méthylsulfonamide,

20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-
méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-
méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

5 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

15 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

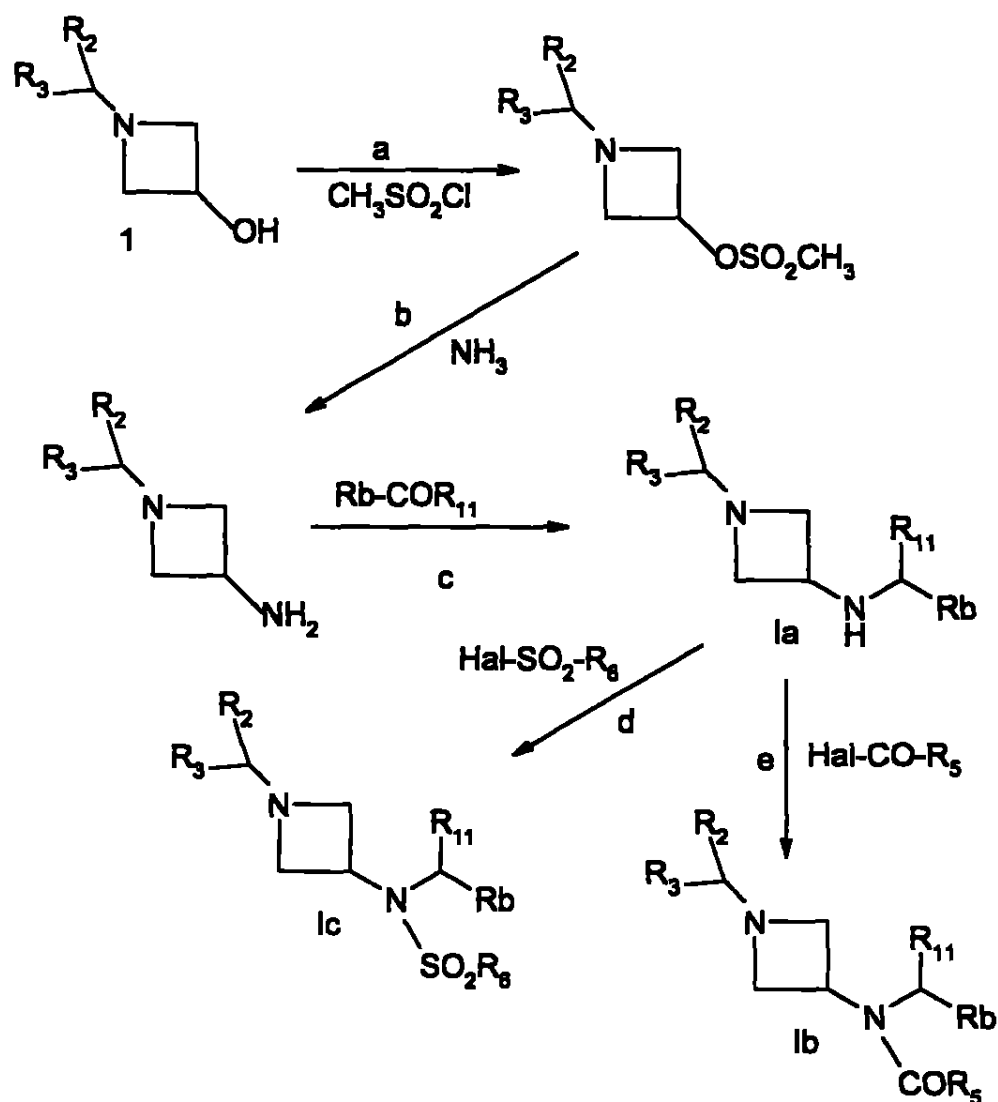
(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_4)R_5$ dans lequel R_5 est un atome d'hydrogène, $-N(R_4)-CO-R_6$, $-N(R_4)-SO_2R_6$, R_4 est

un radical $-C(R_{11})(R_{12})-Ar$ ou $-C(R_{11})(R_{12})-Het$ et R_{12} est un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_2 , R_3 , R_8 et R_{11} ont les mêmes significations que dans la formule (I), R_b représente radical Ar ou Het , Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène et de préférence chlore ou brome.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane,

chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15 et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température entre 0 et 30°C

- 5 L'étape b s'effectue de préférence au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

L'étape c s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence de triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température voisine de 20°C

- 10 Les étapes d et e s'effectuent généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

- Les dérivés $Rb-COR_{11}$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.
- 15

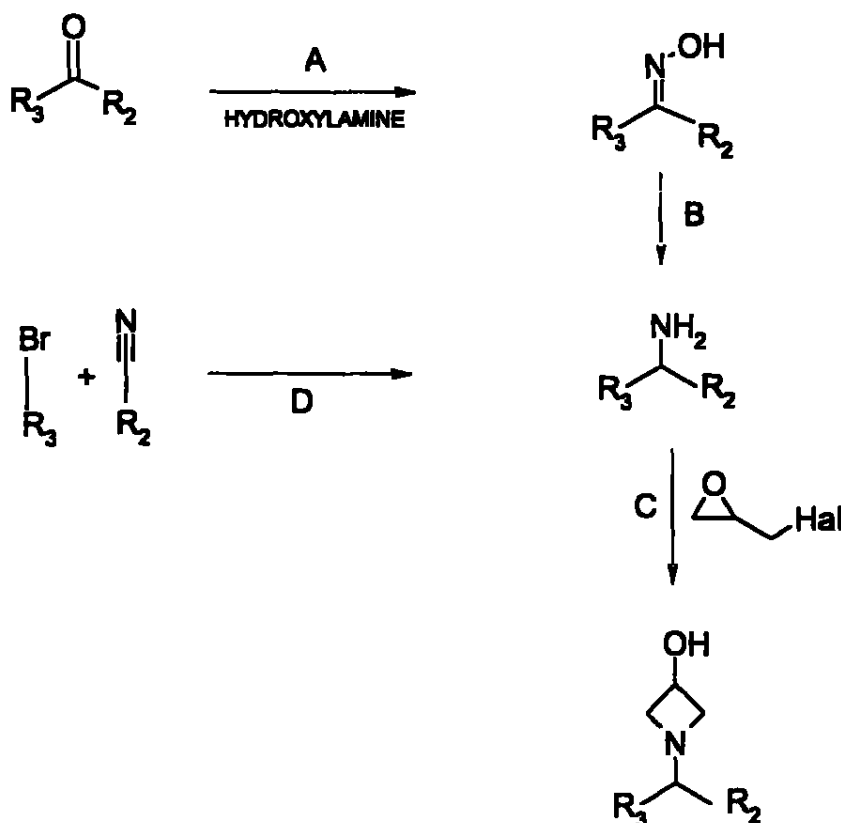
- Les dérivés $Hal-SO_2R_8$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par halogénéation des acides sulfoniques correspondants, notamment in situ en présence de chlorosulfonylisocyanate et d'alcool, au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).
- 20

Les dérivés $Hal-COR_5$ sont commercialisés ou peuvent être préparés par halogénéation des acides carboxyliques correspondants, notamment in situ en présence de chlorure de thionyle au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

- 25 Les azétidinols 1 peuvent être obtenus 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 :



5 dans ces formules R_2 et R_3 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 en présence d'un hydroxyde de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

10 Dans l'étape B, la réduction s'effectue généralement, au moyen d'hydrure de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofurane 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.

- 5 Dans l'étape D, 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
10 *in situ* par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

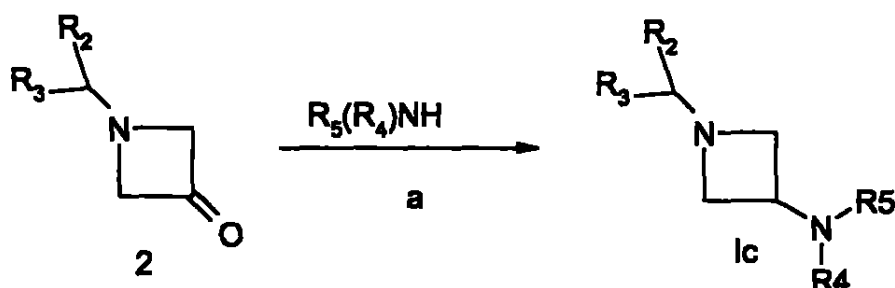
Les dérivés $R_2\text{-CO-R}_3$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546
15 (1971); 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-
20 261393.

Les dérivés $R_3\text{Br}$ 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);
25 BAEUERLE P. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Les dérivés $R_2\text{CN}$ 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_1 représente un radical $-N(R_4)R_5$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

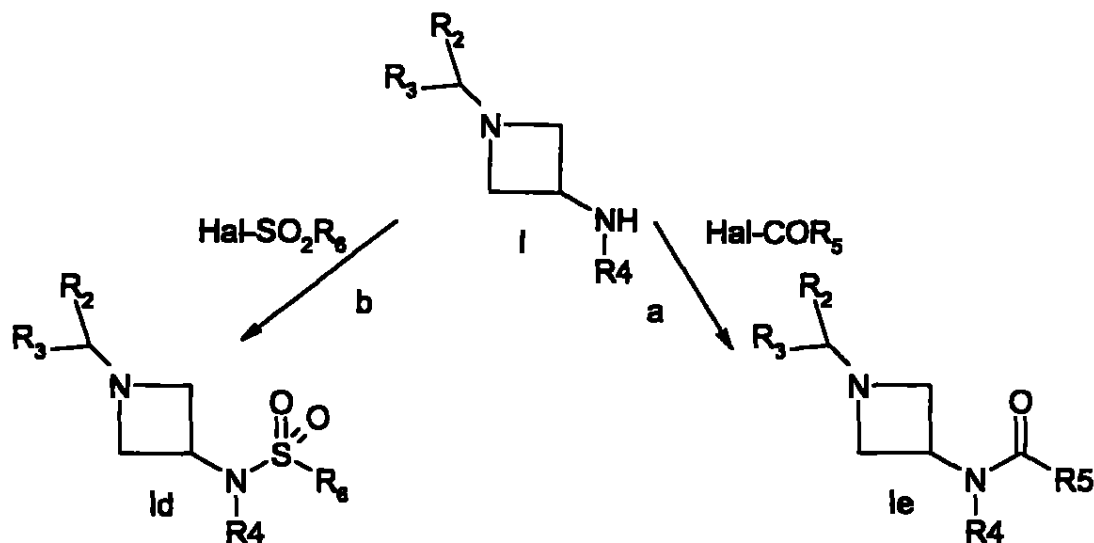
Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence de triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

Les composés $HN(R_4)R_5$ sont commercialisés ou peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art ou par application ou adaptation des méthodes décrites par Park K.K. et coll., J. Org. Chem., 60 (19) 6202 (1995); Kalir A. Et coll., J. Med. Chem., 12 (3) 473 (1969); Sarges R., J. Org. Chem., 40 (9) 1216 (1975); Zaugg H.E., J. Org. Chem., 33 (5) 2167 (1968); Med. Chem., 10, 128 (1967); J. Am. Chem. Soc., 2244 (1955); Chem. Ber., 106, 2890 (1973); Chem. Pharm. Bull., 16 (10) 1953 (1968); Bull. Soc. Chim. Fr., 835 (1962).

Les azétidinones 2 peuvent être obtenus par oxydation des azétidinoles correspondants, de préférence au sein de diméthylsulfoxyde, 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°C et -50°C.

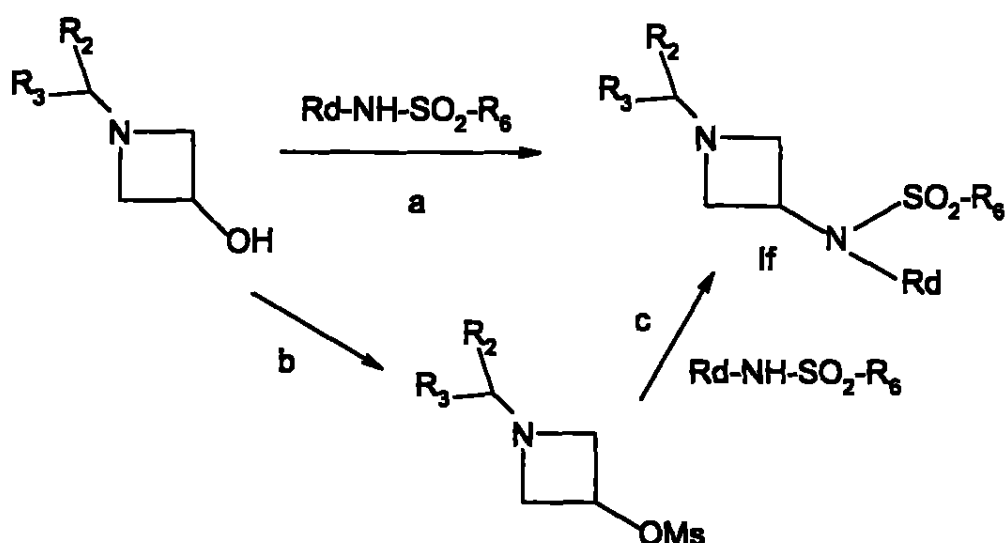
Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical
5 $-N(R_4)COR_5$ ou $-N(R_4)SO_2R_6$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène et de préférence chlore.

10 Les étapes a et b s'effectuent généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical
15 $-N(R_4)-SO_2-R_6$ pour lequel R_4 est un radical Het ou Ar peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



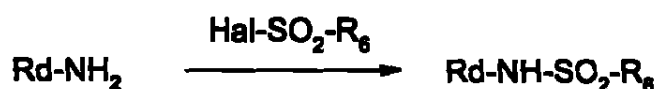
Dans ces formules R_2 , R_3 et R_6 ont les mêmes significations que dans la formule (I), Rd représente un radical Ar ou Het (Het et Ar ayant les mêmes significations que dans la formule (I)) et Ms représente un radical méthylsulfonyloxy.

- L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.
- 10 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15°C et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température
- 15 entre 0°C et 30°C.

L'étape c s'effectue de préférence, au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, en présence de $CsCO_3$, au reflux du mélange réactionnel.

Les dérivés pour lesquels Rd représente un hétérocycle azoté N-oxydé peuvent être réduits composé non oxydé selon la méthode décrite par SANGHANEL E. Et coll., Synthesis 1375 (1996).

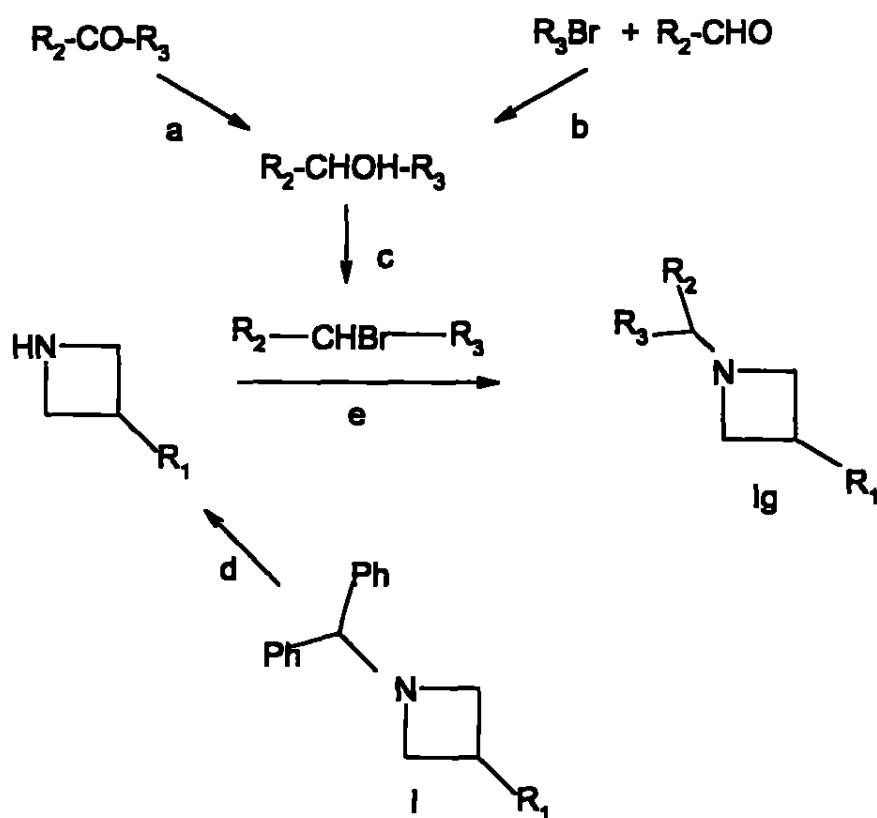
Les dérivés Rd-NH-SO₂R₆ peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel
5 suivant :



Dans ces formules Hal représente un atome d'halogène et Rd représente un radical Het ou Ar. La réaction s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane,
10 chloroforme par exemple), à une température comprise entre 15°C et 30°C, en présence d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine, dipropyléthylamine par exemple) ou au sein de la pyridine, à une température comprise entre 0°C et 30°C.

Les dérivés pour lesquels Rd représente un hétérocycle azoté N-oxydé
15 peuvent être obtenus selon la méthode décrite par RHIE R., Heterocycles, 41 (2) 323 (1995).

Les composés de formule (I) peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ph représente un phényle.

L'étape a s'effectue généralement au sein d'un alcool tel que le méthanol, en présence de borohydrure de sodium, à une température voisine de 20°C .

Dans l'étape b, on prépare le magnésien du dérivé bromé et le fait réagir, au sein d'un solvant inerte tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape c s'effectue au moyen d'un agent d'halogénéation tel que l'acide bromhydrique, le bromure de thionyle, le chlorure de thionyle, un mélange de triphénylphosphine et de tétrabromure ou tétrachlorure de carbone, au sein de l'acide acétique ou un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le

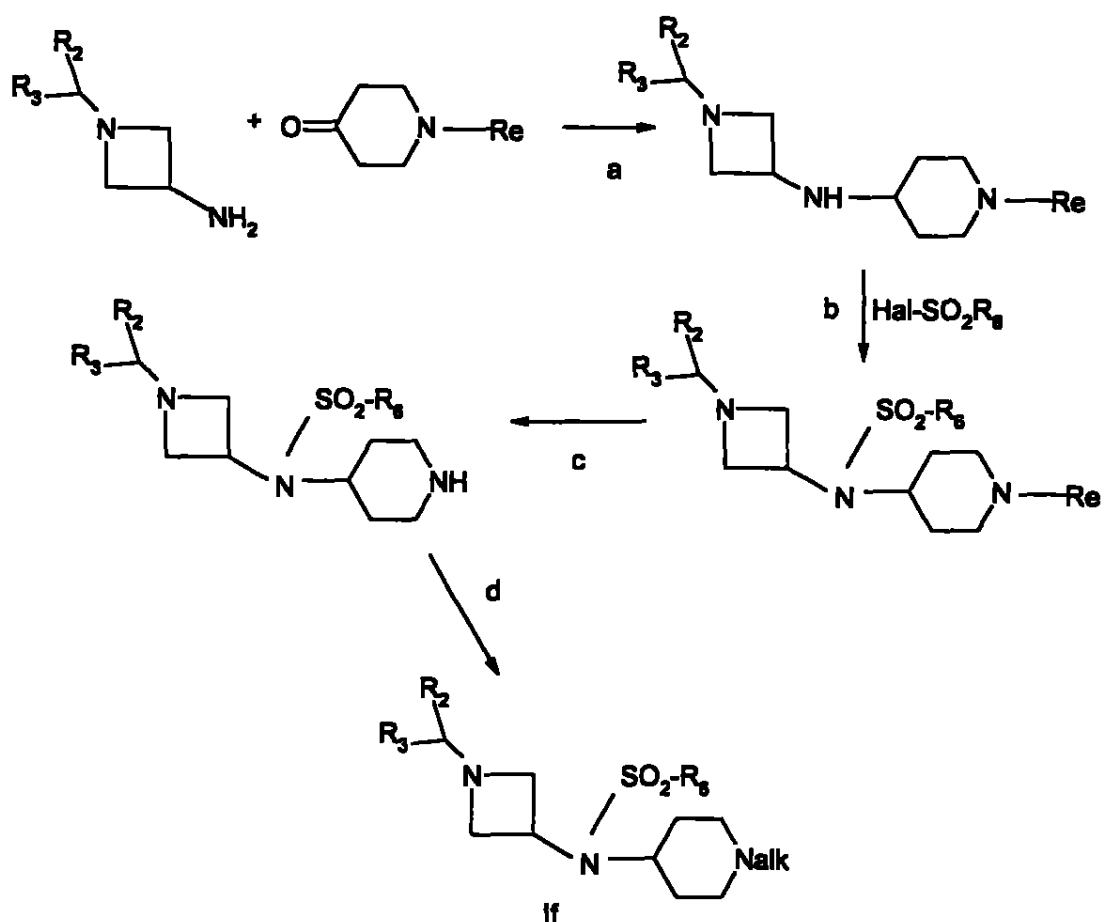
chloroforme, le tétrachlorure de carbone ou le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue au moyen d'hydrogène, en présence de charbon palladié, au sein d'un alcool tel que le méthanol, à une température voisine de 20°C.

- 5 L'étape e s'effectue au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, en présence d'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple) et d'iodure de potassium, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 Les dérivés $R_3\text{Br}$ et les dérivés $R_2\text{-CHO}$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-\text{N}(R_4)\text{-SO}_2\text{-R}_6$ pour lequel R_4 est un radical pipérid-4-yle éventuellement substitué sur l'azote par un radical alkyle peuvent également être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



Dans ces formules R_2 , R_3 et R_6 ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk représente un radical alkyle et Re représente un radical tert-butylcarbonyloxy.

- 5 L'étape a s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence d'un hydrure tel que le triacétoxyborohydrure de sodium et d'acide acétique, à une température comprise entre $0^\circ C$ et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre $5^\circ C$ et $20^\circ C$.

L'étape c s'effectue au moyen d'acide chlorhydrique, au sein du dioxanne, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape d s'effectue par tout moyen connu de l'homme de l'art pour alkylé
5 une amine sans toucher au reste de la molécule. On peut par exemple utiliser un halogénure d'alkyle, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, un hydroxyde de métal alcalin (soude, potasse par exemple), éventuellement en présence de bromure de tétrabutylammonium, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide ou la
10 pyridine, à une température comprise entre 20 et 50°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_4)-SO_2-R_6$ pour lequel R_4 est un radical phényle substitué par un radical pyrrolid-1-yle peuvent également être préparés par action de pyrrolidine sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un
15 radical $-N(R_4)SO_2R_6$ pour lequel R_4 est un radical phényle substitué par un atome d'halogène.

Cette réaction s'effectue de préférence, au sein du diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 50 et 95°C.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des
20 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-
25 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
5 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, John Wiley & Sons.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues
10 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
15 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
20 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,
25 méthanesulfonate, méthylène-bis-b-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
5 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
10 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,
15 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
20 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
25 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.,
5 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
10 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 DE_{50} des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 50 mg/kg.

15 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 exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

Le N-(1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl)-N-(6-chloropyrid-2-yl)-
20 méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une
solution de 1,54 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol et de 1,22 g
de N-(6-chloropyrid-2-yl)méthylsulfonamide, dans 120 cm^3 de
tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 2,4 cm^3 d'azodicarboxylate
de diéthyle et 1,44 g de triphénylphosphine. Après 20 heures d'agitation à
25 20°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 0,040-0,063 mm, hauteur 30 cm, diamètre 4,5 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 60 cm³. Les fractions 6 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,75 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,85 à 3,00 (mt : 2H); 2,91 (s : 3H); 3,57 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); 4,64 (mt : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 9H); 7,36 (dd, J = 8 et 1 Hz : 1H); 7,71 (t, J = 8 Hz : 1H)].

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm³ 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).

Le N-(6-chloropyrid-2-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à +5°C de 2-amino-6-chloropyridine dans 12,5 cm³ de pyridine, on coule goutte à goutte en 1 heure 7,8 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle. Après retour à température ordinaire et 20 heures d'agitation, le mélange réactionnel noir est additionné de 140 cm³ d'eau et extrait par 200 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu huileux obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 30 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un

mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 5 à 11 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 17g de N-(6-chloropyrid-2-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'une huile jaune.

5 Exemple 2

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1, à partir de 0,61 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, de 0,40 g de N-(6-éthylpyrid-2-yl)méthylsulfonamide, de 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, de 0,96 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle et de 0,577 g de triphénylphosphine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 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 (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 6 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,3 g d'une huile que l'on triture dans un mélange de 5 cm³ d'oxyde de diéthyle et 5 cm³ d'oxyde de diisopropyle. La suspension est filtrée, le solide essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,11 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,26 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 2,76 (q, J = 7,5 Hz : 2H); de 2,85 à 2,95 (mt : 2H); 2,90 (s : 3H); 3,53 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); 4,69 (mt : 1H); 7,07 (d, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 9H); 7,64 (t, J = 7,5 Hz : 1H)].

Le N-(6-éthylpyrid-2-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à +5°C de 2,50 g de 2-amino-6-éthylpyridine dans 2,50 cm³ de pyridine on coule goutte à goutte 1,56 cm³ de

chlorure de méthylsulfonyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 8 cm³ d'eau et filtré. Le filtrat est concentré à sec 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 30 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec 1,5 litres de dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 8 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,8 g de N-(6-éthylpyrid-2-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 3

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,50 g de N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide dans 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,70 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, 0,597 g de triphénylphosphine puis coule 0,40 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est chauffé à la température du reflux pendant 4 heures puis additionné de 2,98 g de triphénylphosphine et de 2,0 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle. Après 48 heures d'agitation à 20°C, le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 30 cm³ d'oxyde de diéthyle, la suspension obtenue est filtrée, le filtrat concentré à sec. Une fraction du résidu obtenu (0,90 g) est purifiée sur une colonne Bond Elut de résine SCX acide sulfonique échangeuse de cations, (granulométrie 0,054 mm, hauteur 4 cm, diamètre 3 cm), en éluant d'abord avec du méthanol puis avec une solution d'ammoniac 2M dans le méthanol pour éluer le produit attendu, en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions 16 à 19 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,33 g d'une huile que l'on agite dans 10 cm³ d'oxyde

de diisopropyle. La suspension résultante est filtrée. Le filtrat, filtré à nouveau, donne après 15 minutes, un solide que l'on sèche à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 83 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide, sous la
5 forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,87 (s : 3H); 2,89 (mt : 2H); 3,55 (t dédoublé, $J = 7$ et 1 Hz : 2H); 4,18 (s : 1H); 4,69 (mt : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H); 7,47 (dd, $J = 8,5$ et 4 Hz : 1H); 7,58 (dd, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 7,73 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H); 8,10 à 8,20 (mt : 2H); 8,97 (dd, $J = 4$ et 1,5 Hz : 1H)]

10 Le N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à +3°C de 1,98 g de 6-aminoquinoléine dans 1,75 cm^3 de pyridine on coule goutte à goutte en 1 heure 1,1 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 10 cm^3 d'eau et de 50 cm^3 de dichlorométhane,
15 puis filtré. Le filtrat 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 1,15 g de N-quinol-6-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide jaune crème.

Exemple 4

20 Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,50 g de N-(quinol-5-yl)méthylsulfonamide dans 70 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,70 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, 0,597 g de triphénylphosphine puis coule
25 0,40 cm^3 d'azodicarboxylate de diéthyle et 0,45 g de 1,2-bis-(diphénylphosphine)éthane. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 70 cm^3 d'acétate d'éthyle, la solution résultante est lavée par 30

cm³ de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile violette obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 35 cm, diamètre 3,9 cm), en éluant sous une
 5 pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 puis 30/70 et 20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 6 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 15 cm³ de méthanol, la suspension blanche résultante est filtrée, le solide essoré, puis séché à 50°C
 10 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,35 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,60 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,84 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,99 (s : 3H); 3,36 (t dédoublé, J = 7 et 2,5 Hz : 1H); 3,56 (t dédoublé, J = 7 et 2,5 Hz : 1H); 4,01 (s : 1H);
 15 4,85 (mt : 1H); de 7,10 à 7,25 (mt : 8H); 7,40 (dd, J = 7,5 et 1 Hz : 1H); 7,54 (dd, J = 8,5 et 4 Hz : 1H); 7,74 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 1H); 8,20 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,54 (d large, J = 9 Hz : 1H); 8,99 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H)].

Le N-(quinol-5-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 2,0 g de 5-aminoquinoléine, 3,0 cm³
 20 de pyridine, 1,1 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle. On obtient 2,47 g de N-(quinol-5-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide jaune brun.

Exemple 5

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans
 25 l'exemple 4, à partir de 0,497 g de N-(isoquinol-5-yl)méthylsulfonamide, 70 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, 0,712 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, 0,597 g de triphénylphosphine, de 0,40 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle et de 0,45 g de 1,2-bis-

(diphénylphosphine)éthane. L'huile brune brute obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 38 cm, diamètre 3 cm), en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 8 à 23 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité dans 15 cm³ d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée et l'insoluble est chromatographié sur une colonne de résine SCX (hauteur 4 cm, diamètre 3 cm), en lavant d'abord avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (50/50 en volumes) puis en éluant avec une solution d'ammoniac 2M dans le méthanol et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 1 à 6 sont réunies et l'insoluble blanc qui apparaît est filtré, le solide est essoré, puis séché à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,169 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,64 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,81 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,98 (s : 3H); 3,36 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 1H); 3,55 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 1H); 4,02 (s : 1H); 4,86 (mt : 1H); de 7,10 à 7,25 (mt : 8H); 7,60 (dd, J = 8 et 1 Hz : 1H); 7,66 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,93 (d large, J = 6 Hz : 1H); 8,06 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,66 (d, J = 6 Hz : 1H); 9,32 (s large : 1H)].

Le N-(isoquinol-5-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 4, à partir de 2,0 g de 5-aminoisoquinoléine, 3,0 cm³ de pyridine et de 1,1 cm³ de chlorure de méthylsulfonyl. On obtient 2,3 g de N-(isoquinol-5-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide beige.

Exemple 6

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,144 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-

oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide dans 5 cm³ de chloroforme, on coule 0,042 cm³ de trichlorure de phosphore, puis chauffe le mélange à la température du reflux. Après 1 heure et 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est laissé revenir à température ordinaire, puis est additionné de 5 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N, puis agité et décanté. La phase organique est diluée avec 20 cm³ de chloroforme, 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 0,063-0,200 mm, hauteur 9 cm, diamètre 1,8 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 2 à 4 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec 15 cm³ d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée, le solide essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,80 à 2,95 (mt : 2H); 2,87 (s : 3H); 3,51 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 4,18 (s : 1H); 4,65 (mt : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,37 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H); 7,64 (d démultiplié, J = 8 Hz : 1H); 8,52 (d large, J = 2 Hz : 1H); 8,61 (d large, J = 5 Hz : 1H)].

Exemple 7

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,265 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol et de 0,162 g de N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)méthylsulfonamide, dans 25 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,16 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle et 0,226 g de triphénylphosphine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, puis 24 heures à la température du reflux, 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 0,063-0,2 mm, hauteur 20 cm, diamètre 1,5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 26 à 64 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). le résidu est agité dans 10 cm³ d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée, l'insoluble est essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,10 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyridin-3-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,78 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,06 (s : 3H); 3,37 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,45 (s : 1H); 4,71 (mt : 1H); de 7,30 à 7,50 (mt : 10H); 8,21 (d large, J = 6,5 Hz : 1H); 8,27 (s large : 1H)].

Le N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 1,81 g de N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide dans 71 cm³ de N,N-diméthylformamide et 3 cm³ de méthanol, on ajoute par fractions 7,1 g d'acide 3-chloroperoxybenzoïque à 50-55% puis 0,56 cm³ d'acide fluorhydrique à 40%. Après 1 heure d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est versé dans 500 g de glace, agité, puis filtré. Le filtrat est concentré à sec à 60°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 50 cm³ d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) puis filtré. Le filtrat est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 27 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2, 97/3 puis 50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. La fraction 62 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,96 g de N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide jaunâtre.

Le N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1, à partir de 2 g de 3-aminopyridine, 5 cm³ de pyridine et de 1,8 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle. Le produit brut obtenu est agité dans 40 cm³ d'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée puis le solide est essoré et séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,47 g de N-pyrid-3-yl-méthylsulfonamide, sous la forme d'un solide rosâtre.

Exemple 8

10 Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexyl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 1,8 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexylamine, de 0,7 cm³ de triéthylamine et de 20 mg de 4-diméthylaminopyridine dans 25 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous agitation 0,4 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle. Après 48 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 20 cm³ de dichlorométhane, 20 cm³ d'eau et on agite et décante. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu huileux brun est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (96/4 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 2 à 4 et 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 1,5 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des

fractions de 5 cm³. Les fractions 7 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,10 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexyl-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,80 à 1,90 (mt : 10H); 2,82 (s : 3H); 3,36 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,46 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,59 (mt : 1H); 4,08 (mt : 1H); 4,42 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexylamine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 1,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 25 cm³ de dichloro-1,2-éthane, on ajoute 0,5 g de cyclohexylamine, 1 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 0,3 cm³ d'acide acétique à 100%. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange réactionnel en agitant 20 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'eau puis neutralise jusqu'à pH 7 à 8 avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le mélange est décanté, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,8 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclohexylamine, sous la forme d'une pâte crème qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

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
5 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 cm³. 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
10 111°C.

Exemple 9

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropyl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans
15 l'exemple 8, à partir de 1,6 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropylamine, de 25 cm³ de dichlorométhane, de 0,7 cm³ de triéthylamine, de 20 mg de 4-diméthylaminopyridine et de 0,4 cm³ de chlorure de méthylsulfonyl, en agitant le mélange pendant 20 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice
20 (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 6 à 9 et 10 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu obtenu est chromatographié sur une
25 colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 6 à 11 sont réunies et

concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,14 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropyl-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,79 (mt : 2H); 0,95 (mt : 2H); 2,11 (mt : 1H); 2,84 (s : 3H); 3,17 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,50 (mt : 2H); 4,18 (mt : 1H); 4,29 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropylamine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 1,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 25 cm³ de dichloro-1,2-éthane, de 0,37 cm³ de cyclopropylamine, de 1 g de triacétoxyborohydrure de sodium et de 0,3 cm³ d'acide acétique à 100%. On obtient, 1,6 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-cyclopropylamine, sous la forme d'une huile brune qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Exemple 10

Le N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 2,0 g de N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine, de 25 cm³ de dichlorométhane, de 0,7 cm³ de triéthylamine, de 20 mg de 4-diméthylaminopyridine et de 0,4 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, en agitant pendant 20 heures. Le résidu huileux brun est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 6 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1

bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 8 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,70 g de N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue crème [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,20 à 1,75 (mt : 7H); 1,84 (t large, J = 12,5 Hz : 1H); 2,29 (mt : 1H); 2,35 (mt : 1H); 2,82 (s : 3H); de 3,35 à 3,55 (mt : 3H); 3,66 (mt : 1H); de 3,90 à 4,05 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H)].

10 La N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 1,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 25 cm³ de dichloro-1,2-éthane, de 1,5 g de (1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]heptyl-2-amine, de 1 g de triacétoxyborohydrure de sodium et
15 de 0,3 cm³ d'acide acétique à 100%. On obtient 2 g de N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine, sous la forme d'une huile brune qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Exemple 11

20 Le N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 1,8 g de N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine, de 25 cm³ de dichlorométhane, de 0,7 cm³ de triéthylamine, de 20 mg de 4-
25 diméthylaminopyridine et de 0,4 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, en agitant pendant 20 heures. Le résidu huileux brun est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un

Après 4 heures et 15 minutes d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 20 cm³ d'eau, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile marron obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 26 cm, diamètre 3,6 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 10 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est trituré dans de l'oxyde de diéthyle, la suspension est filtrée, le solide essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35 mg de N-[(1-benzhydryl)azétidin-3-yl]-N-phénylméthylsulfonamide, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : 2,72 (mt : 2H); 2,92 (s : 3H); 3,36 (mt : 2H); 4,32 (s : 1H); 4,73 (mt : 1H); de 7,10 à 7,45 (mt : 15H)].

La 1-benzhydryl 3-anilino azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 5 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one, de 1,92 cm³ d'aniline, de 74 cm³ de dichloro-1,2-éthane, de 6,3 g de triacétoxyborohydrure de sodium et de 1,2 cm³ d'acide acétique à 100%. On obtient 8,81 g de 1-benzhydryl 3-anilino azétidine, sous la forme d'une gomme marron qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Exemple 13

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A un mélange de 1,23 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle et de 0,66 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, dans 25 cm³ de dioxane, on ajoute 1,0 g de carbonate de césium. Après 5 heures d'agitation à la température du

- mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 3 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,2 mm, hauteur 30 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 4 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,10 g de N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue jaune [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,00 à 1,85 (mt : 8H); 2,14 (mt : 1H); 2,33 (mt : 1H); 2,82 (s : 3H); de 3,40 à 3,60 (mt : 4H); 3,71 (dd large, J = 8 et 6 Hz : 1H); 4,10 (mt : 1H); 4,47 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].
- 15 La N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 8, à partir de 1,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 25 cm³ de dichloro-1,2-éthane, de 0,6 g de (1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]heptyl-2-amine, de 1,0 g de triacétoxyborohydrure de sodium et de 0,3 cm³ d'acide acétique à 100%. On obtient 1,8 g de N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine, sous la forme d'une pâte crème qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Exemple 12

- 25 Le N-[(1-benzhydryl)azétidin-3-yl]-N-phényl-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 2 g de 1-benzhydryl 3-anilino azétidine, dans 40 cm³ de dichlorométhane, on coule 0,7 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle puis ajoute 1,34 cm³ de triéthylamine.

reflux puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 50 cm³ d'oxyde de diéthyle et de 30 cm³ de saumure, puis est agité et décanté. 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 orange obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 25 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65/35 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées 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 15 cm, diamètre 1,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (65/35 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm³. La fraction 7 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,11 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,85 (mt : 2H); 3,52 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); 4,47 (mt : 1H); de 6,75 à 6,90 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

20 Méthode 2

A une solution de 1,41 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol et de 0,95 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute sous argon 0,78 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle et 1,31 g de triphénylphosphine. Après 16 heures d'agitation à 20°C, 300 cm³ d'acétate d'éthyle sont additionnés, le mélange réactionnel est lavé 2 fois avec 100 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,20-0,063 mm, hauteur 50 cm,

diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,6 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm³. Les fractions 6 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,8 g d'un solide qui est dissous à chaud dans un mélange acétate d'éthyle/diisopropyle éther (15/2 en volume), refroidi, dilué avec 100 cm³ de pentane pour amorcer la cristallisation. Après filtration et séchage, on obtient 1,0g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide sous la forme de cristaux blancs fondants à 154°C.

10 Le N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 3,5 g de 3,5-difluoroaniline dans 75 cm³ de dichlorométhane, on ajoute lentement 2,0 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, 3,8 cm³ de triéthylamine et 20 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel, additionné de 20 cm³ de dichlorométhane et de 20 cm³ d'eau, est agité 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 0,063-0,200 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2,0 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 14 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,66 g de N-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonamide, sous la forme d'une poudre blanche.

25 Le méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 12 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dans 200 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous argon en 10 minutes 3,5 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, puis refroidit à +5°C et coule en 10 minutes 3,8 cm³ de pyridine. Après 30 minutes d'agitation à +5°C puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est dilué

avec 100 cm³ d'eau et 100 cm³ de dichlorométhane. Le mélange, d'abord filtré 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). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 3,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 4 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,8 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle, sous la forme d'une huile jaune.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), en partant de 35,5 g de chlorhydrate de [bis(4-chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 cm³ 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 14

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 13 (méthode 2), à partir de 0,20 g de N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide et 0,308 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 50 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,6 bar d'argon avec du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane + 1% de méthanol puis un mélange de dichlorométhane + 2% de méthanol et en recueillant des fractions de 200 cm³, les fractions 4 à 7 sont réunies et

concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après cristallisation dans l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 0,20 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,39 (s : 6H); 2,89 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 2H); 3,51 (s : 3H); 3,77 (mt : 2H); 4,27 (s : 1H); 4,77 (mt : 1H); 6,73 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

La N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 1,23 g de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine, 0,77 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle et 50 mg de 4-diméthylaminopyridine dissous dans 50 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 1,4 cm^3 de triéthylamine à 0°C. Après 16 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé par 2 fois 100 cm^3 d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,0 g d'une poudre jaune qui est traitée avec 15 cm^3 de soude à 10% à 100°C pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est extrait avec 2 fois 50 cm^3 de dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 avec 5 cm^3 d'acide chlorhydrique 10N et extraite avec 2 fois 50 cm^3 de dichlorométhane. Les phases organiques obtenues sont réunies, lavées avec 50 cm^3 d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. On obtient 0,20 g de N-(4,6-diméthylpyrimid-2-yl)-méthylsulfonamide sous la forme d'une poudre jaune.

Exemple 15

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 13 (méthode 2), à partir de 0,10 g de N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-méthylsulfonamide et 0,215 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-

0,04 mm, hauteur 25 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 puis 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 60 cm³, les fractions 26 à 31 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après
5 cristallisation dans l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 40 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-méthylsulfonamide sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 3,01 (s : 3H); 3,09 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 3,70 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 4,28 (s : 1H); 4,76 (mt : 1H);
10 de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 9,01 (s : 1H)].

La N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 2,02 g de 2-amino-1,3,4-thiadiazole dans 10 cm³ de pyridine, on ajoute 1,5 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle. Après 2 heures à température ambiante, 60 cm³ d'eau sont additionnés, le
15 milieu réactionnel est filtré. La phase aqueuse recueillie est acidifiée à pH = 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extraite avec 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique lavée par 2 fois 50 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,1 g d'une poudre jaune.

20 Exemple 16

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 15, à partir de 0,50 g de N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide et 0,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur
25 une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 60 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,9 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 puis 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 30 cm³, les fractions 9 à 12 sont réunies et

concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après cristallisation dans l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 0,21 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) :
5 de 2,95 à 3,10 (mt : 2H); 3,00 (s : 3H); 3,59 (mt : 2H); 4,22 (s large : 1H); 4,69 (mt : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 9H); 7,60 (mt : 1H)].

La N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 1,0 g de 2-aminothiazole dans 5 cm^3 de pyridine, on ajoute 1,15 g de chlorure de méthylsulfonyl. Après 2 heures à
10 température ambiante, 20 cm^3 d'eau sont additionnés, le milieu réactionnel est filtré et le solide recueilli (0,35 g). La phase aqueuse recueillie est acidifiée à pH = 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N, extraite avec 2 fois 40 cm^3 d'acétate d'éthyle, la phase organique lavée par 2 fois 30 cm^3 d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression
15 réduite (2,7 kPa). On obtient 0,15 g d'un solide blanc aux caractéristiques spectrales voisines du solide filtré correspondant à un mélange N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide et N-(thiazol-2-yl)-di(méthylsulfonyl)imide que l'on utilise tel quel pour l'étape suivante.

Exemple 17

20 La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 0,5 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide dans 20 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 2°C 7,63 cm^3 d'une solution 1M de tribromure de
25 bore. Après 20 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur de la glace et extrait avec 60 cm^3 de dichlorométhane. La phase organique lavée par 3 fois 80 cm^3 d'eau puis 2 fois par 80 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium,

filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,33 g d'une meringue blanche qui est reprise dans de l'acétonitrile, filtrée et séchée pour obtenir 0,20 g d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,81 (s : 3H); 2,86 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 3,50 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 4,20 (s : 1H); 4,53 (mt : 1H); 5,36 (mf : 1H); de 6,70 à 6,85 (mt : 3H); de 7,15 à 7,35 (mt : 9H)].

Exemple 18

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 15, à partir de 1,58 g de N-(3-méthoxyphényl)méthylsulfonamide et 2,0 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 24 cm, diamètre 7,8 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 50/50 puis 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 100 cm^3 , les fractions 7 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) (2,05 g). Après cristallisation dans l'éther diisopropylique, filtration et séchage, on obtient 0,21 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide.

La N-(3-méthoxyphényl)méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 5,0 g de 3-méthoxyaniline dans 150 cm^3 de pyridine, on ajoute à 3°C, 3,14 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyl. Après 20 heures à température ambiante, 200 cm^3 d'eau et 400 cm^3 d'acétate d'éthyle sont additionnés et le milieu réactionnel décanté. La phase organique est lavée par 3 fois 400 cm^3 d'eau et 400 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 23 cm, diamètre 7,8

cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 25/75 en volume et en recueillant des fractions de 100 cm³, les fractions 24 à 36 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 6,21 g de N-(3-méthoxyphényl)méthylsulfonamide sous forme d'une huile orange.

Exemple 19

La N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide peut être préparée en opérant de la façon suivante : à un mélange de 0,5 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle dans 20 cm³ de toluène, on ajoute goutte à goutte à -50°C, 1,46 cm³ d'une solution toluénique à 20% d'hydruure de diisopropyl-aluminium. Après 1,5 heure à 0°C et 1,5 heure à 10°C, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et 20 cm³ d'eau sont additionnés lentement. Après filtration du précipité et extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique lavée par 2 fois 80 cm³ d'eau puis 80 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,46 g d'une huile qui est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 16 cm, diamètre 4 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 20 cm³, les fractions 72 à 76 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,20 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,80 (mt : 1H); 2,83 (s : 3H); 2,87 (mt : 2H); 3,52 (mt : 2H); 4,21 (s large : 1H); 4,60 (mt : 1H); 4,74 (d large, J = 4 Hz : 2H); de 7,10 à 7,45 (mt : 12H)].

Exemple 20

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 15, à partir de 1,58 g de N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle et 2,0 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol. Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 24 cm, diamètre 7,8 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 50/50 puis 40/60 en volume et en recueillant des fractions de 100 cm³, les fractions 7 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour obtenir 2,0 g d'une huile jaune.

Le N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : à un mélange de 5,0 g de 3-aminobenzoate d'éthyle dans 150 cm³ de pyridine, on ajoute à 3°C, 2,35 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle. Après 20 heures à température ambiante, 200 cm³ d'eau et 400 cm³ d'acétate d'éthyle sont additionnés et le milieu réactionnel décanté. La phase organique est lavée par 3 fois 400 cm³ d'eau et 400 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtré puis évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 25 cm, diamètre 7,8 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 25/75 en volume et en recueillant des fractions de 100 cm³, les fractions 27 à 36 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 5,24 g de N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle sous forme d'une huile orange.

Exemple 21

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,47 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide dans 20 cm³ de dichlorométhane, on ajoute
5 0,11 cm³ d'isobutyraldéhyde, 0,057 cm³ d'acide acétique à 100% et 320 mg de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et décanté. La phase organique est séchée
10 sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 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 30 cm³. Les fractions 3 à 15 sont réunies et concentrées à sec
15 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,22 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,87 (d, J = 7 Hz : 6H); de 1,60 à 1,90 (mt : 5H); 1,93 (t large, J = 11,5 Hz : 2H); 2,03 (d, J = 7,5 Hz : 2H); 2,84 (s : 3H);
20 2,89 (d large, J = 11,5 Hz : 2H); 3,38 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,47 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,62 (mt : 1H); 4,08 (mt : 1H); 4,43 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une
25 solution de 19 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-tert-butoxycarbonyl pipérid-4-yl)-méthylsulfonylamide dans 100 cm³ de dioxane, on coule lentement 50 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 6N dans le dioxane. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu, est repris par

200 cm³ d'acétate d'éthyle et par 200 cm³ d'eau. La phase aqueuse est alcalinisée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 4N puis extraite par 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Cette phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 15,5 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pipéridin-4-yl)-méthylsulfonamide, sous la forme d'une meringue crème.

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-tert-butoxycarbonylpipérid-4-yl)-méthylsulfonylamide, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 14,7 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamino}-(1-tert-butoxycarbonyl)-pipéridine dans 250 cm³ de dichlorométhane, on ajoute lentement 4,60 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle puis 4,60 cm³ de triéthylamine et 100 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis agité pendant 30 minutes et décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue obtenue reprise par 250 cm³ de dichlorométhane, est à nouveau additionnée lentement de 4,60 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle puis de 4,60 cm³ de triéthylamine et de 100 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange est additionné de 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis agité pendant 30 minutes et décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 35 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 (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de

250 cm³. Les fractions 4 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 19 g de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-tert-butoxycarbonylpipérid-4-yl)-méthylsulfonylamide sous la forme d'une meringue crème, qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

La 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamino}-(1-tert-butoxycarbonyl)-pipéridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 9,22 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine, dans 300 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 6,58 g 1-tert-butoxycarbonyl-
10 pipéridin-4-one. Au mélange, refroidi à +5°C on ajoute en deux portions 9,54 g de triacétoxyborohydrure de sodium, puis coule 1,72 cm³ d'acide acétique à 100%. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné lentement de 500 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis bien agité et décanté. La phase
15 organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 15 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamino}-(1-tert-butoxycarbonyl)-pipéridine sous la forme d'une meringue crème qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

20 Exemple 22

N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine : A une solution de 369 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 15 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 0,134 cm³ de benzaldéhyde. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant
25 d'y ajouter progressivement 382 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, puis 70 mm³ d'acide acétique. Après 16 heures d'agitation à température ambiante le mélange est versé sur 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait par deux fois 25 cm³ de

dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]. On obtient 0,29 g de N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}amine sous forme d'une
5 huile incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,71 (t large, $J = 7 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 3,42 (mt : 2H); 3,49 (mt : 1H); 3,70 (s : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 13H)].

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine peut être obtenue de la
10 manière suivante : A 27 g de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle contenus dans un autoclave préalablement refroidi vers -60°C on ajoute 400 cm^3 d'un mélange de méthanol et d'ammoniac liquide (50/50 en volumes). Le milieu réactionnel est ensuite agité à 60°C pendant 24 heures, puis abandonné à l'air libre pour
15 permettre l'évaporation de l'ammoniac et enfin concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 500 cm^3 d'une solution aqueuse 0,37N d'hydroxyde de sodium et extrait par quatre fois 500 cm^3 d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec deux fois 100 cm^3 d'eau distillée et 100 cm^3 d'une solution saturée de
20 chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]. On obtient 14,2 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine sous forme d'une huile, qui
25 concrétise en un solide de couleur crème.

Exemple 23

N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonamide : A une solution de 120 mg de N-benzyl-N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-

3-yl)amine dans 5 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 104 mm³ de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter 46,4 mm³ de chlorure de méthylsulfonyle, puis il est agité à température ambiante pendant 16 heures.

5 Le mélange réactionnel est dilué avec 20 cm³ de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 15 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), fournissant une laque que l'on fait cristalliser par trituration dans le méthanol. On obtient ainsi 42 mg de N-benzyl-N-{1-[bis(4-

10 chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonamide, sous forme d'une poudre crème fondant à 171°C.

Exemple 24

La N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine peut être préparée comme dans l'exemple 22 mais en utilisant 188 mg de

15 3,5-difluorobenzaldéhyde et 369 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine et de 382 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, sans purification par chromatographie-flash. On obtient 0,48 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine sous forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,73

20 (mt : 2H); de 3,40 à 3,55 (mt : 3H); 3,70 (s : 2H); 4,26 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 25

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide

25 A une solution de 433 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine dans 30 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 347 mm³ de triéthylamine.

Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter une solution de 46,4 mm³ de chlorure de méthylsulfonyl dans 5 cm³ de dichlorométhane, puis il est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange réactionnel est dilué avec 20 cm³ de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 20 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est introduit en solution dans le méthanol sur une cartouche Bond Elut® SCX (10 g), en éluant successivement par du méthanol et par une solution 1M d'ammoniac dans le méthanol. Les fractions ammoniacales sont jointes et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 0,44 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide sous la forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,81 (s : 3H); 3,02 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,38 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,23 (s : 1H); 4,40 (mt : 1H); 4,54 (s : 2H); 6,75 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); 7,25 (mt : 8H)].

Exemple 26

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)acétamide

A une solution de 2 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine dans 75 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 1,6 cm³ de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers 0°C avant d'y ajouter goutte à goutte 0,66 cm³ de chlorure d'acétyl, puis il est agité à température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm³ de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 20 cm³ d'eau distillée. La phase organique est 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 : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)]. On obtient 1,2 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5 difluorobenzyl)acétamide sous forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm). On observe un mélange de rotamères. *

5 2,06 et 2,14 (2s : 3H en totalité); 2,97 (mt : 2H); 3,43 (mt : 2H); 4,20 et 4,25 (2s : 1H en totalité); 4,54 et de 4,75 à 4,80 (mt : 1H en totalité); 4,68 et 4,78 (2s larges : 2H en totalité); 6,70 (mt : 3H); 7,24 (s large : 8H)].

Exemple 27

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-yl-méthyl)-
10 méthylsulfonamide

A une solution de 398 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-ylméthyl)amine dans 8 cm^3 de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 346 mm^3 de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter 155 mm^3 de chlorure de

15 méthylsulfonyl, puis il est agité à température ambiante pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec 35 cm^3 de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 20 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est 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

20 [éluant : dichlorométhane/méthanol (97/3 en volumes)]. On obtient 288 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-yl-méthyl)-méthylsulfonamide sous la forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,83 (s : 3H); 3,02 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,40 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,23 (s : 1H); 4,43 (mt : 1H); 4,57

25 (s : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,32 (d large, J = 5,5 Hz : 2H); 8,60 (d large, J = 5,5 Hz : 2H)].

Exemple 28

La N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-yl-méthyl)amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 369 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 15 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 0,126 cm³ de pyrid-4-yl-carboxaldéhyde. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter progressivement 382 mg de triacétoxyborohydrure de sodium, puis 70 mm³ d'acide acétique. Après 72 heures d'agitation à température ambiante le mélange est versé sur 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait par deux fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec 50 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est introduit en solution dans 5 cm³ de méthanol sur une cartouche Bond Elut® SCX (10 g), en éluant successivement par 50 cm³ de méthanol et par 60 cm³ d'une solution 1M d'ammoniac dans le méthanol. Les fractions ammoniacales sont jointes et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 0,48 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-4-yl-méthyl)amine sous la forme d'une huile incolore.

Exemple 29

20 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 27 mais à partir de 380 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)amine, on obtient 319 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,80 (s : 3H); 3,02 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 3,38 (t dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); 4,35 (mt : 1H); 4,56 (s : 2H); 7,23 (s large : 8H); 7,31 (dd, J = 8 et 5

Hz : 1H); 7,80 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,57 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H); 8,63 (d large, J = 1,5 Hz : 1H)).

Exemple 30

La N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)amine
5 peut être préparée comme dans l'exemple 28 mais à partir de 0,124 cm³ de pyrid-3-yl-carboxaldéhyde, 0,36 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine et de 0,38 g de triacétoxyborohydrure de sodium. On obtient ainsi 0,44 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)amine sous la forme d'une huile incolore.

10 Exemple 31

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1,1-dioxo-1H-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-yl)-amine

A 386 mg de méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle
en solution dans 10 cm³ de diméthylformamide on ajoute 182 mg de 1,1-
15 dioxyde de 1,2-benzisothiazol-3-amine et 326 mg de carbonate de césium. Le milieu réactionnel est ensuite agité à 100°C pendant 9 heures, puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est lavé quatre fois avec 5 cm³ d'eau distillée bouillante, désagrégré par agitation dans 5 cm³
d'eau distillée à température ambiante, puis recueilli par filtration et purifié par
20 chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)]. On obtient 53 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1,1-dioxo-1H-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-yl)-amine sous forme d'un produit pâteux [[Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 3,17 (mt : 2H); 3,61 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,37 (s : 1H);
25 4,75 (mt : 1H); de 6,30 à 6,40 (mf : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,62 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,69 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,76 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,93 (d large, J = 7,5 Hz : 1H)].

*

Le 1,1-dioxyde de 1,2-benzisothiazol-3-amine peut être préparé selon la méthode décrite par Stoss, P. et coll., Chem. Ber. (1975), 108(12), 3855-63.

Exemple 32

Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-N'-tert-butyloxycarbonylsulfamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 0,095 cm³ d'alcool tertbutylique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, est ajouté 0,048 cm³ de chlorosulfonylisocyanate, après 2 minutes d'agitation sont ajoutés successivement, 0,21 g N-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-amine dans 10 1,25 cm³ de dichlorométhane anhydre, puis 0,084 cm³ de triéthylamine. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, est ajouté sous vive agitation 2 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le milieu réactionnel est décanté, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est 15 chromatographié sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée avec un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 6 à 17 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 61 20 mg de N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-N'-tert-butyloxycarbonylsulfamide sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,47 (s : 9H); 2,77 (t large, J = 8 Hz : 2H); 3,52 (mt : 2H); 4,19 (s : 1H); 5,06 (mt : 1H); de 6,75 à 6,90 (mt : 3H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

25

Exemple 33

Le (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide peut être obtenu de la façon suivante : A un mélange de 0,2 g de 3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine et de 0,22 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide dans 10 cm³ d'acétonitrile on ajoute 0,2 g de carbonate de potassium et 23 mg de iodure de potassium puis on chauffe le mélange à reflux pendant 3 heures. Après avoir rajouté 0,2 g de carbonate de potassium on chauffe au reflux pendant 15 heures supplémentaires. Après refroidissement à 21°C, on élimine les matières insolubles par filtration puis on concentre a sec à 40°C sous 2,7 kPa. On obtient 170 mg d'une laque incolore que l'on purifie 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 1 : 1 (6 cm³/min, fractions de 5 cm³). Les fractions de R_f=5/57 (cyclohexane:acétate d'éthyle 1:1, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 100 mg de (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide fondant à 110°C [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,77 (mt : 2H); 2,98 (s : 3H); 3,38 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 4,70 (mt : 1H); 7,11 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 2H); 7,34 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,41 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,72 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,40 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H); 8,58 (d, J = 1,5 Hz : 1H)].

Les deux isomères du (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluoro-phényl)-méthanesulfonamide peuvent être séparés sur phase stationnaire chirale CHIRACEL OD.

Premier isomère : spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,87 (mt : 2H); 3,53 (mt : 2H); 4,29 (s : 1H); 4,47 (mt : 1H); 6,80 (mt :

3H); 7,19 (dd, J = 8 et 5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 4H); 7,62 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,45 (d large, J = 5 Hz : 1H); 8,59 (s large : 1H).

Deuxième isomère : spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,87 (mt : 2H); 3,54 (mt : 2H); 4,29 (s : 1H); 4,48 (mt : 1H); 6,80 (mt : 3H); 7,19 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,35 (mt : 4H); 7,62 (dt, J = 8 et 2 Hz : 1H); 8,46 (dd, J = 5 et 2 Hz : 1H); 8,59 (d large, J = 2 Hz : 1H).

Le chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide est obtenu de la façon suivante : Dans un hydrogénateur de 500 cm^3 , une solution de 1 g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide dans un mélange de 2,5 cm^3 d'acide chlorhydrique 1M et de 0,41 cm^3 d'acide acétique est hydrogénée en présence de 0,161 g d'hydroxyde de palladium sous 30 bars d'hydrogène pendant 4 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration sur un lit de célite puis le filtrat est concentré à sec à 40°C sous 2,7 kPa pour donner 630 mg de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, fondant à 216°C.

Le N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide peut être obtenu en opérant comme dans l'exemple 13 (méthode 2) de la façon suivante : A une solution de 2 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-ol dans 100 cm^3 de tétrahydrofurane on ajoute successivement 0,86 g de N-(3,5-difluorophényl) méthylsulfonamide, 3,28g de triphényl phosphine puis 2 ml de diéthyl azodicarboxylate. On observe une augmentation de la température qui passe de 22°C à 29°C, ainsi que la formation d'un précipité dès la fin de l'addition du diéthyl azodicarboxylate. Après 20h à 22°C, on élimine le précipité par filtration puis on concentre le filtrat à sec à 40°C sous 2,7 kPa. Le résidu est trituré avec 5 cm^3 de méthanol pendant 20 minutes à 21°C fournissant 1,07g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide sous forme d'un solide amorphe blanc.

Le 1-benzhydryl-azétidin-3-ol peut être préparé selon le mode opératoire décrit par KATRITZKY A.R. et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994).

La 3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine est obtenue de la façon suivante : A 1,5g de (4-Chlorophényl)-pyridin-3-yl-methanol on ajoute 3,5 cm³ d'une solution d'acide bromhydrique à 48% dans l'acide acétique et 1 cm³ de bromure d'acétyle. Le mélange de couleur ambrée ainsi obtenu est chauffé au reflux pendant 4 heures puis refroidi à 20°C, concentré à sec à 40°C sous 2,7 kPa conduisant à 1,53g de 3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine (Rf=75/90, 254nm, Plaques de Silice, référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne).

Le (4-chlorophényl)-pyridin-3-yl-methanol est obtenu de la façon suivante : A une solution de 3 g de pyridine-3-carboxaldéhyde dans le tétrahydrofurane à 5°C, on ajoute 20 cm³ d'une solution molaire de bromure de 4-chlorophényl magnésium dans l'éther éthylique. Après réchauffement à 20°C, on laisse réagir pendant 15 heures sous agitation. On ajoute alors 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté et les phases organiques sont extraites avec 20 cm³ d'acétate d'éthyle supplémentaires. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés à sec à 40°C sous 2,7 kPa. Le résidu obtenu est chromatographié sur silice (Amicon, 20-45 µm, 500 g silice, colonne de diamètre 5 cm) en éluant avec un mélange de cyclohexane : acétate d'éthyle de 80 : 20 à 50 : 50 sous une pression d'argon de 0,4 bar. Les fractions contenant le composé de Rf=13/53 (Plaques de Silice Merck, référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et évaporées à sec à 40°C sous 2,7 kPa pour donner 2,53 g de 4-Chlorophényl)-pyridin-3-yl-methanol.

Exemple 34

Le N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide est obtenu de la façon suivante : A un mélange de 0,2 g de chlorure de 4,4'-difluorobenzhydryle et de 0,26 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide dans 10 cm³ d'acétonitrile on ajoute 0,36 g de carbonate de potassium et 27 mg de iodure de potassium puis on chauffe le mélange à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à 21°C, on élimine les matières insolubles par filtration puis on concentre à sec à 40°C sous 2,7 kPa. On triture le résidu avec 30 cm³ d'acétate d'éthyle puis on élimine le solide par filtration. On concentre le filtrat à sec à 40°C sous 2,7 kPa et on obtient 90 mg de solide jaune pâle que l'on purifie par chromatographie sur cartouche BondElut SCX contenant 2 g de silice greffée (référence 1225-6019, Varian Associates, Inc. 24201 Frampton Avenue, Harbor City, CA90710, USA) en éluant avec une solution à 2M d'ammoniaque méthanolique. Les fractions de R_f=16/82 (cyclohexane-acétate d'éthyle 7/3), plaque de silice, référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 243 mg de N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide fondant à 98°C [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,74 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,00 (s : 3H); 3,37 (t large, J = 7 Hz : 2H); 4,43 (s : 1H); 4,69 (mt : 1H); de 7,05 à 7,20 (mt : 6H); 7,28 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,40 (mt : 4H)].

Exemple 35

Le (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyridin-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : Un mélange d'environ 100 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-chlorométhane,

143 mg de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, 17 mg d'iodure de potassium et 200 mg de carbonate de potassium dans 5 cm³ d'acétonitrile, est agité environ 18 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 3 heures, additionné de 17 mg d'iodure de potassium et laissé au reflux pour 2 heures supplémentaires. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté. Le solide est rincé avec de l'acétonitrile, puis 2 fois 3 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats sont concentrés à sec sous pression réduite. On obtient 230 mg d'une

10 pâte jaune pâle que l'on purifie 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 (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous

15 pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 12 mg de (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyridin-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,96 (mf : 2H); de 3,50 à 3,80 (mt : 2H); 4,33 (mf : 1H); 4,54 (mt : 1H); 6,82 (mt : 3H); de 7,20 à 7,45 (mt : 6H); 8,53 (d large, J = 5,5 Hz : 2H)].

20

Les deux isomères du (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluoro-phényl)-méthanesulfonamide peuvent être séparés sur phase stationnaire chirale CHIRACEL OJ.

Premier isomère : spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,83

25 (s : 3H); 2,87 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,51 (mt : 1H); 3,60 (mt : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,50 (mt : 1H); 6,82 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 6H); 8,50 (d large, J = 5,5 Hz : 2H).

Deuxième isomère : spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,83

(s : 3H); 2,88 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,51 (mt : 1H); 3,61 (mt : 1H); 4,25 (s : 1H); 4,51 (mt : 1H); 6,81 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 6H); 8,50 (d large, J = 5,5 Hz : 2H).

Le (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-chlorométhane peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 100 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol dans 2 cm³ de toluène, refroidie à une température voisine de 0°C, on ajoute 0,0598 cm³ de chlorure de thionyle. Après 2 heures à une température voisine de 0°C et 1 heure à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. On obtient environ 100 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-chlorométhane sous forme d'un solide blanc.

Le (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 2 g de 4-(4-chlorobenzoyl)-pyridine dans 160 cm³ 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 cm³ de dichlorométhane et 200 cm³ d'eau. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à environ une valeur de 5 par ajout d'environ 13 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 100 cm³ 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 36

A une solution de 330 mg de {1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}(3,5-difluorobenzyl)amine dans 25 cm³ de tétrahydrofuranne on ajoute, à

température ambiante sous atmosphère d'argon, 24,4 mg d'une dispersion d'hydruure de sodium à 75% dans l'huile minérale. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure avant d'y ajouter 59 mm³ de chloroformiate de méthyle, puis l'agitation est maintenue 18 heures dans les mêmes conditions. Le mélange réactionnel est additionné de 0,3 cm³ d'eau distillée et le tétrahydrofuranne est chassé au rotavapor. Le résidu obtenu est extrait au dichlorométhane, la phase organique est 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 : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)]. On obtient 328 mg de {1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3,5-difluorobenzyl)carbamate de méthyle sous forme d'une huile incolore [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,97 (mt : 2H); 3,39 (mt : 2H); 3,71 (s : 3H); 4,24 (s large : 1H); 4,45 (mf : 1H); 4,57 (s : 2H); de 6,65 à 6,80 (mt : 3H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H)].

Exemple 37

Le (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluoro-phényl)-méthylsulfonamide peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 33, à partir de 0,16 g de bromhydrate de (RS)-5-[bromo-(4-chloro-phényl)-méthyl]-pyrimidine, de 0,131 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-(3,5-difluorophényl)-méthanesulfonamide dans 5 cm³ d'acétonitrile, de 303 mg de carbonate de potassium et de 95 mg de iodure de potassium, on obtient ainsi 26 mg de (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluoro-phényl)-méthylsulfonamide sous forme d'une meringue jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,83 (s : 3H); 2,91 (mt : 2H); 3,57 (mt : 2H); 4,31 (s : 1H); 4,50 (mt : 1H); de 6,75 à 6,90 (mt : 3H); 7,29 (s : 4H); 8,71 (s : 2H); 9,08 (s : 1H)].

Les médicaments selon l'invention sont constitués par au moins 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 et 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 (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques, .

- 5 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.

- 10 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

- 15 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
20	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

- 25 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
5	- 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

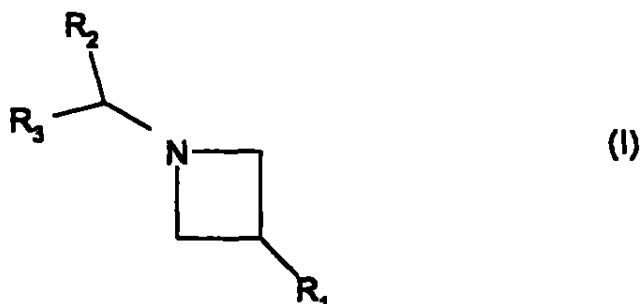
10 EXEMPLE C

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
15	- 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
20	- Eau.....q.s.p.	4 ml

REVENDECATIONS

1 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule :



5 dans laquelle

R_1 représente un radical $-N(R_4)R_5$, $-N(R_4)-CO-R_5$, $-N(R_4)-SO_2R_5$.

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CO-alk$, cyano, $-COOH$, $COOalk$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-COOH$, $COOalk$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle ,

R_4 représente un radical $-C(R_{11})(R_{12})-$ Het, -Het, $-C(R_{11})(R_{12})-$ Ar, Ar, cycloalkyle ou norbornyle,

R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxy, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou
5 alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_6 représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxy, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs halogène,

R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
10 radical alkyle ou bien R_7 et R_8 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 alkyle,

R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
15 radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} 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
20 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH₂,

R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH₂Ar,
25 -CH₂Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R_{11} et R_{12} forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont
5 rattachés un cycle 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 alkyle,

Ar représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces différents
radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène,
10 alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₁₃R₁₄,
-CO-NH-NR₁₅R₁₆, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR₁₅R₁₆,
-NR₁₅R₁₆, alkylthioalkyle, formyle, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,
SO₂NH₂, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de
carbone adjacents par dioxyméthylène,

15 Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3
à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi
oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,
alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés
étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

20 R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
radical alkyle ou bien R_{13} et R_{14} 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
25 plusieurs alkyle,

R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
radical alkyle ou bien R_{15} et R_{16} 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 alkyle,

5 alk représente un radical alkyle ou alkylène,

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 et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral
10 ou organique pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour laquelle dans la formule (I) Het est choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole,
15 isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 .

3 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour laquelle dans
20 le composé de formule (I)

R_1 représente un radical $-\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_5$, $-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2\text{R}_6$.

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-\text{CO-alk}$, cyano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hydroxyalkyle ou $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; soit un hétéroaromatique choisi
25 parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un

halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle ,

R₃ représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -CONR₇R₈, hydroxyalkyle ou -alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle ,

R₄ représente un radical -C(R₁₁)(R₁₂)-Het, -Het, -C(R₁₁)(R₁₂)-Ar, Ar ou norbomyle,

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxy, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle,

R₆ représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxy, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle,

R₇ et R₈, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₇ et R₈ 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 alkyle,

R₉ et R₁₀, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R₉ et R₁₀ 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 alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, oxo, hydroxyalkyle ou
 5 -CO-NH₂,

R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle,
 10 -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R₁₁ et R₁₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre
 15 et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphthyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -CONR₁₃R₁₄, alkylsulfonyle, -alk-NR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, CF₃, OCF₃, SO₂NH₂, hydroxy, hydroxyalkyle ou sur 2 atomes de carbone adjacents
 20 par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline,
 25 ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃,

R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{13} et R_{14} 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 alkyle,

R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{15} et R_{16} 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 alkyle,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

4 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 pour laquelle dans le composé de formule (I)

R_1 représente un radical $-N(R_4)-SO_2R_6$,

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_7R_8$ ou hydroxyalkyle ,

R_3 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles

pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ou hydroxyalkyle ,

R_4 représente -Het ou Ar,

5 R_5 représente un radical hydroxyalkyle ou alkyle,

R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 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
10 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, $-\text{CO-alk}$, cyano, $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{alk-NR}_{13}\text{R}_{16}$, $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, CF_3 , OCF_3 , SO_2NH_2 ,
15 hydroxy ou hydroxyalkyle,

Het représente représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline,
20 ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 .

R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{13} et R_{14} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à
25 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi

oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{15} et R_{16} forment ensemble avec l'atome d'azote
5 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 alkyle,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral
10 ou organique pharmaceutiquement acceptables.

5 - Composition selon la revendication 1 pour laquelle le composé d formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,

15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,

20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,

N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,

5 N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,

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

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,

15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,

20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,

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

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,

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

difluorobenzyl)méthylsulfonamide,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-
méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-
5 méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-
15 difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

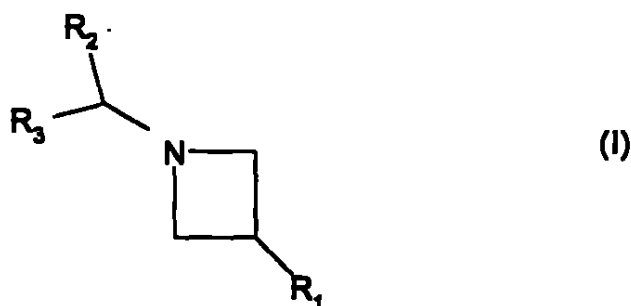
20 (R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-
difluorophényl)-méthylsulfonamide,

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

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

5 6 - Composé de formule :



dans laquelle

R_1 représente un radical $-N(R_4)R_5$, $-N(R_4)CO-R_5$, $-N(R_4)SO_2R_6$.

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi
 10 parmi phényle, naphthyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou
 substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy,
 trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CO-alk$, cyano, $-COOH$, $COOalk$,
 $-CONR_7R_8$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle,
 alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou
 15 $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle,
 benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-
 dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle,
 isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle,
 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques
 20 pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy,
 hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-COOH$, $COOalk$,
 $-CO-NH-NR_9R_{10}$, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,

alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle ,

R_4 représente un radical $-C(R_{11})(R_{12})-$ Het, -Het, $-C(R_{11})(R_{12})-$ Ar, Ar, cycloalkyle ou norbornyle,

- 5 R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxy, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

- R_6 représente un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxy, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle éventuellement
10 substitué par 1 ou plusieurs halogène,

- R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 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
15 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

- R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
20 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 alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH₂,

R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle ou alkyle
5 éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R_{11} et R_{12} forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont
rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons,
contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre
10 et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces différents
radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène,
alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₁₃R₁₄,
-CO-NH-NR₁₅R₁₆, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR₁₅R₁₆,
15 -NR₁₅R₁₆, alkylthioalkyle, formyle, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,
SO₂NH₂, hydroxy, hydroxyalkyle, -NHCOalk, NHCOOalk ou sur 2 atomes de
carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3
à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi
20 oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,
alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés
étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
radical alkyle ou bien R_{13} et R_{14} forment ensemble avec l'atome d'azote
25 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 alkyle,

R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{15} et R_{16} forment ensemble avec l'atome d'azote
5 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 alkyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

10 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 et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables

15 à l'exception du composé pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-N(R_4)SO_2R_5$ pour lequel R_4 représente un radical phényle et R_5 représente un radical méthyle.

7 – Composé de formule (I) selon la revendication 6 pour lequel Het est choisi
20 parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 .

25 8 – Composé de formule (I) selon la revendication 6 pour lequel

R_1 représente un radical $-N(R_4)R_5$, $-N(R_4)SO_2R_6$,

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CO-alk$, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi
5 parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_7R_8$, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl ou hydroxyalkyle ,

10 R_3 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CO-alk$, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un
15 halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_7R_8$, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl ou hydroxyalkyle ,

R_4 représente un radical $-C(R_{11})(R_{12})-Het$, $-Het$, $-C(R_{11})(R_{12})-Ar$, Ar ou norbornyle,

20 R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, $-alk-COOalk$, $-alk-CONR_7R_8$, $-alk-NR_7R_8$, alcoxy, $-CH_2Ar$, $-CH_2Het$ ou alkyle,

R_6 représente un radical hydroxyalkyle, $-alk-COOalk$, $-alk-CONR_7R_8$, $-alk-NR_7R_8$, alcoxy, $-CH_2Ar$, $-CH_2Het$ ou alkyle,

R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
25 radical alkyle ou bien R_7 et R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10

chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R_9 et R_{10} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
5 rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou
10 plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH₂,

R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

15 R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyalkyle, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxyalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène,

ou bien R_{11} et R_{12} forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un cycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre
20 et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphthyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -CONR₁₃R₁₄, alkylsulfonyl, -alk-NR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, CF₃,
25 OCF₃, SO₂NH₂, hydroxy, hydroxyalkyle ou sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 ,

R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{13} et R_{14} 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 alkyle,

R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{15} et R_{16} 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 alkyle,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables,

à l'exception du composé pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-\text{N}(\text{R}_4)\text{SO}_2\text{R}_6$ pour lequel R_4 représente un radical phényle et R_6 représente un radical méthyle.

9 – Composé de formule (I) selon la revendication 6 dans laquelle

R_1 représente un radical $-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2\text{R}_6$.

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hydroxyalkyle ou $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant
5 être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ou hydroxyalkyle ,

R_3 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hydroxyalkyle ou $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles
10 pyridyle, pyrimidyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ou hydroxyalkyle ,

R_4 représente -Het ou Ar,

R_5 représente un radical hydroxyalkyle ou alkyle,

15 R_7 et R_8 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 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
20 plusieurs alkyle,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle, ces différents radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, $-\text{CO-alk}$, cyano, $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{alk-NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, CF_3 , OCF_3 , SO_2NH_2 , hydroxy ou hydroxyalkyle,

25 Het représente représente un hétérocycle choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline,

quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 ,

- 5 R_{13} et R_{14} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{13} et R_{14} 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
10 plusieurs alkyle,

- R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{15} et R_{16} 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
15 oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

les isomères optiques de ces composés et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables,

- à l'exception du composé pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-\text{N}(\text{R}_4)\text{SO}_2\text{R}_5$ pour lequel R_4 représente un radical phényle et R_5 représente un radical méthyle.
20

10 - Composé de formule (I) selon la revendication 6 choisi parmi les composés suivants :

- 25 $\text{N}\{1\text{-}[\text{bis-(4-chlorophényl)méthyl}]\text{-azétidin-3-yl}\}\text{-N-(6-chloropyrid-2-yl)-méthyl-sulfonamide,}$

$\text{N}\{1\text{-}[\text{bis-(4-chlorophényl)méthyl}]\text{-azétidin-3-yl}\}\text{-N-(6-éthylpyrid-2-yl)-méthyl-}$

- sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-6-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-quinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- 5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-isoquinol-5-yl-méthyl-sulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-pyrid-3-yl-méthyl-sulfonamide,
- 10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-oxyde-pyrid-3-yl)-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2S,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- N-(1R,2R,4S)-bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonamide,
- 15 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(thiazol-2-yl)-méthylsulfonamide,
- 20 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-méthoxyphényl)-méthylsulfonamide,
- N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyphényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3-hydroxyméthyl-phényl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(méthylsulfonyl)-3-aminobenzoate d'éthyle,

5 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(1-isobutyl-pipérid-4-yl)-méthylsulfonamide,

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

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)amine,

10 N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfonamide,

N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(pyrid-3-yl-méthyl)-méthylsulfonamide,

N-{1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

15 (RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

20 (S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-

difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrid-4-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(RS)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

(R)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

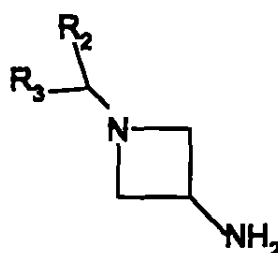
(S)-N-{1-[(4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide,

10 N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-benzylsulfonamide,

leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

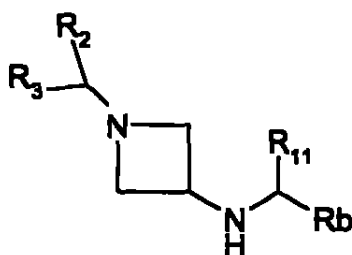
11 - Le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonamide, ses isomères optiques et ses sels avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_4)R_5$ dans lequel R_5 est un atome d'hydrogène, R_4 est un radical $-CR_{11}R_{12}-Ar$ ou $-CR_{11}R_{12}-Het$ et R_{12} est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé $Rb-COR_{11}$ pour lequel R_{11} a les mêmes significations que dans la revendication 6 avec un dérivé de formule :



Rb représente radical Ar ou Het, R₂, R₃, R₁₁, Ar et Het ont les mêmes significations que dans la revendication 6, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

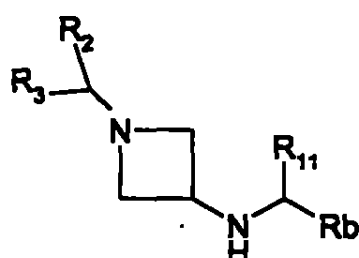
- 5 13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R₁ représente un radical -N(R₄)-CO-R₅ dans lequel R₄ est un radical -C(R₁₁)(R₁₂)-Het ou -C(R₁₁)(R₁₂)-Ar et R₁₂ est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé Hal-COR₅ avec un dérivé de formule :



10

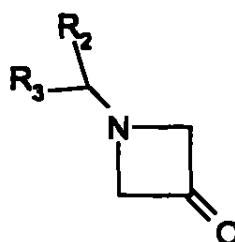
Hal représente un atome d'halogène Rb représente un radical Ar ou Het et R₂, R₃, R₅, R₁₁, Ar et Het ont les mêmes significations que dans la revendication 6, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 15 14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R₁ représente un radical -N(R₄)-SO₂R₆ dans lequel R₄ est un radical -C(R₁₁)(R₁₂)-Ar ou -C(R₁₁)(R₁₂)-Het et R₁₂ est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé Hal-SO₂R₆, avec un dérivé de formule :



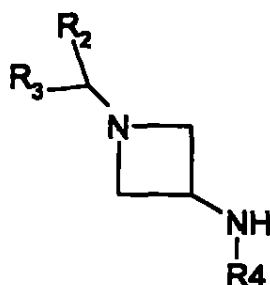
R_2, R_3, R_{11}, R_5 ont les mêmes significations que dans la revendication 6, Hal représente un atome d'halogène et Rb représente un radical Ar et Het, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

15 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_4)R_5$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé $R_5(R_4)NH$ avec un dérivé de formule :



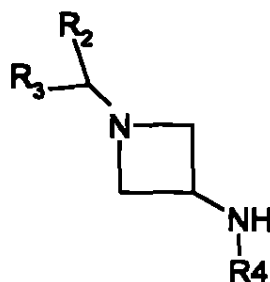
10 R_2, R_3, R_4, R_5 ont les mêmes significations que dans la revendication 6, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

16 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_4)SO_2R_6$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé Hal- SO_2R_6 sur un dérivé de formule :



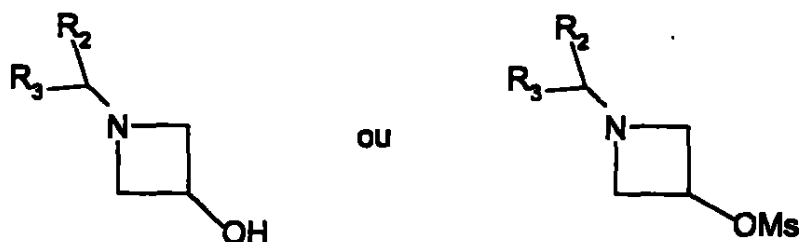
R_2, R_3, R_4 et R_5 ont les mêmes significations que dans la revendication 6 et Hal représente un atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 5 17 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_4)COR_5$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé Hal- COR_5 avec un dérivé de formule :



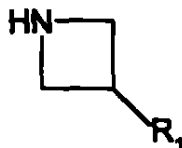
- 10 R_2, R_3, R_4 et R_5 ont les mêmes significations que dans la revendication 6 et Hal représente un atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 18 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_4)-SO_2-R_5$, R_4 est un radical Het ou Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé Rd-NH-SO₂- R_5 avec un dérivé de formule :
- 15



Rd représente un radical Ar ou Het, R₂, R₃ et R₆ ont les mêmes significations que dans la revendication 6 et Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

19 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé R₂-CHBr-R₃ avec un dérivé de formule :



10 R₁, R₂ et R₃ ont les mêmes significations que dans la revendication 6, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

20 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R₁ représente un radical -N(R₄)-SO₂-R₆ pour lequel R₄ est un radical pipérid-4-yle substitué sur l'azote par un radical alkyle caractérisé en ce que l'on alkyle un composé de formule (I) correspondant pour lequel R₁ représente un radical -N(R₄)-SO₂-R₆ pour lequel R₄ est un radical pipérid-4-yle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

20 21 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 6 pour lesquels R₁ représente un radical -N(R₄)-SO₂-R₆ pour

lequel R_4 est un radical phényle substitué par un radical pyrrolid-1-yle
varactérisé en ce que l'on fait réagir la pyrrolidine sur un composé de formule
(I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-N(R_4)SO_2R_6$ pour
lequel R_4 est un radical phényle substitué par un atome d'halogène, isole le
5 produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement
acceptable.

ST 00009
Etranger

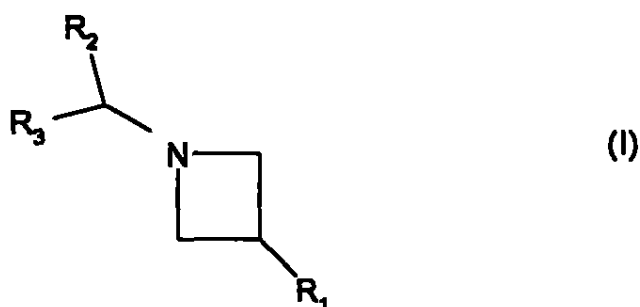
BREVET D'INVENTION

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

AVENTIS PHARMA S.A.

ABREGE

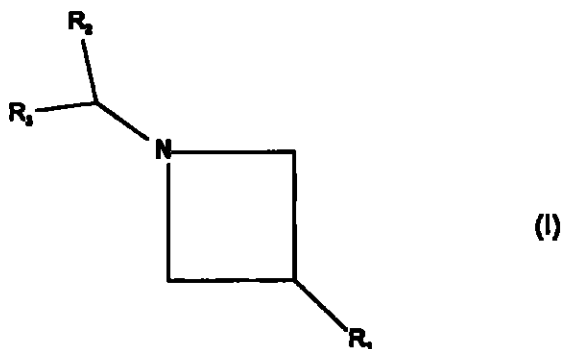
La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule :



dans laquelle R_1 représente un radical $-N(R_4)R_5$, $-N(R_4)-CO-R_5$, $-N(R_4)-SO_2R_5$ ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, les nouveaux dérivés de formule (I), leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur préparation.

**COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN DERIVADOS
DE ACETIDINA, LOS NUEVOS DERIVADOS DE ACETIDINA
Y SU PREPARACION**

El presente invento se refiere a compuestos farmacéuticos que contienen como principio activo al menos un compuesto de la formula:



O una de las sales farmacéuticamente aceptables, los nuevos derivados de formula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y sus preparaciones.

El compuesto de formula (I) para el cual R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-N(R_4)SO_2R_6$, R_4 representa un radical fenilo y R_6 representa un radical metilo, se encuentra descrito como intermediario de síntesis en la patente WO99/01451. Los otros compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son nuevos y como tales hacen parte del invento.

En la formula (I)

R_1 representa un radical $-N(R_4)R_5$, $-N(R_4)-CO-R_5$, $-N(R_4)-SO_2R_6$,

R_2 y R_3 idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre el fenilo, naftilo e indenilo, estos aromáticos que está no sustituidos o sustituidos por varios halógenos, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxí, trifluorometilo, trifluometoxi, $-CO-alk$, ciano, $-COOH$, $COOalk$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, alquilsulfanilo, alquilosulfinilo,

alquilosulfonilo, alquilosulfaniloalquilo, alquilosulfiniloalquilo, alquilosulfoniloalquilo, hidroxialquilo o $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$; o un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, imidazolilo, isocromanilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, estos aromáticos pudiendo estar sustituidos o no por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{COOH}$, COOalk , $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, alquilosulfaniloalquilo, alquilosulfiniloalquilo, alquilosulfoniloalquilo o hidroxialquilo,

R_4 representa un radical $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})-\text{Het}$, $-\text{Het}$, $-(\text{CR}_{11})(\text{R}_{12})-\text{Ar}$, Ar , cicloalquilo o norbornilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, alcoxi, Ar , Het , $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

R_6 representa un radical hidroxialquilo, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, alcoxi, Ar , Het , $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ o alquilo eventualmente sustituido por 1 o varios halógeno,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicclico saturado que tiene de 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y estando eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo,

R_9 y R_{10} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, $-\text{COOalk}$, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, hidroxialquilo

o bien R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 eslabones, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONHalk}$, $-\text{CS-NHalk}$, oxo, hidroxialquilo, $-\text{alk-O-alk}$ o $-\text{CO-NH}_2$,

R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$, alcoxialquilo, Ar, Het, $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$, alcoxialquilo o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

O bien R_{11} y R_{12} forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un ciclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que contiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos diferentes radicales están eventualmente sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, $-\text{CO-alk}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{CO-NH-NR}_{15}\text{R}_{16}$, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, $-\text{alk-NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, alquilotioalquilo, formilo, CF_3 , OCF_3 , Het, $-\text{O-alk-NH-cicloalquilo}$, SO_2NH_2 , hidroxí, hidroxialquilo, $-\text{NHCOalk}$, NHCOOalk o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

Het representa un heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, que contiene de 3 a 10 eslabones e incluyendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, alcoxi, ³halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxilo, los heterociclos nitrogenados encontrándose bajo su forma N-oxidada,

R₁₃ y R₁₄ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₁₃ y R₁₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o biciclico saturado con 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R₁₅ y R₁₆ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₁₅ y R₁₆ junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o biciclico saturado con 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre el oxígeno, el azufre y el nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

alk representa un radical alquilo o alquilenilo.

En las definiciones precedentes y las que siguen, excepto mención contraria los radicales y porciones alquilo y alquilenilo y sus radicales y porciones alcoxi se encuentran en cadena recta o ramificada y contienen de 1 a 6 átomos de carbono y los radicales cicloalquilo contienen 3 a 10 átomos de carbono.

Entre los radicales alquilo se puede citar los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo. Entre los 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 puede citar los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

El término halógeno comprende el cloro, flúor, bromo y yodo.

Entre los heterociclos representados por Het, se pueden citar los heterociclos siguientes: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, cinolina, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirazol, pirrol, piridina, imidazol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, triazol, furano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estos heterociclos que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halogeno, alcoxicarbonilo, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 .

Los compuestos de la formula (I) pueden presentarse bajo la forma de enantiómeros y diastereoisómeros. Estos isómeros y sus mezclas también forman parte del invento.

De manera preferencial, los compuestos de formula (I) son aquellos para los cuales R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_5$, $-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2\text{R}_6$,

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CO-alk}$, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo estar no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_8\text{R}_{10}$, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo o hidroxialquilo,

R_3 representa o bien un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CO-alk}$, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo estar no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo o hidroxialquilo,

R_4 representa un radical $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{-Het}$, $-\text{Het}$, $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{-Ar}$, Ar o norbornilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$, alcoxi, $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ o alquilo,

R_6 representa un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$, alcoxi, $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ o alquilo,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrogeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, comprendiendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, $-\text{alk-O-alk}$ o hidroxialquilo o R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado con 3 a 10 eslabones, comprendiendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO-NHalk}$, oxo, hidroxialquilo o $-\text{CO-NH}_2$,

R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxialquilo, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxialquilo o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

O bien R_{11} y R_{12} forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un ciclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar representa un radical fenilo o naftilo, estos diferentes radicales que está eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos, alquilo, alcoxi, -CO-alk, ciano, -CONR₁₃R₁₄, alquilosulfonilo, -alk-NR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, CF₃, OCF₃, SO₂NH₂, hidroxí, hidroxialquilo o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, con 3 a 10 eslabones e incluyendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, oxo, hidroxí, los heterociclos nitrogenados encontrándose eventualmente bajo su forma N-oxidada y, particularmente, Het representa un heterociclo escogido entre bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina y tetrahidroquinolina, estos heterociclos que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo, oxo, hidroxí, OCF₃ o CF₃.

R_{13} y R_{14} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{13} y R_{14} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{15} y R_{16} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{15} y R_{16} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) son escogidos entre los compuestos siguientes:

R_1 representa un radical $-N(R_4)-SO_2R_6$,

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-CONR_7R_8$, hidroxialquilo o $-alk-NR_7R_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CONR_7R_8$ o hidroxialquilo,

R_3 representa o bien un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-CONR_7R_8$, hidroxialquilo o $-alk-NR_7R_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un

halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ o hidroxialquilo,

R_4 representa $-\text{Het}$ o Ar ,

R_8 representa un radical hidroxialquilo o alquilo,

R_7 y R_8 idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar representa un radical fenilo o naftilo, estos diferentes radicales están eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos, alquilo, alcoxi, $-\text{CO-alk}$, ciano, $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{alk-NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, CF_3 , OCF_3 , SO_2NH_2 , hidroxí o hidroxialquilo,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, con 3 a 10 eslabones e incluyendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, oxo, hidroxí, y particularmente, Het representa un heterociclo escogido entre bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina y tetrahidroquinolina, estos heterociclos están eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxí, OCF_3 o CF_3 .

R_{13} y R_{14} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{13} y R_{14} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{15} y R_{16} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{15} y R_{16} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Entre los compuestos preferidos, se puede citar los compuestos siguientes:

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(6-cloropirido-2-il)-metilo-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(6-etilpirid-2-il)-metilo-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-quinol-6-il-metilo-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-quinol-5-il-metilo-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-isoquinol-5-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-pirido-3-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(1oxido-pirido-3-il)-metilsulfonamida,

N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-metilsulfonamida,

N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(tiazol-2-il)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(3-hidroxifenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(3-hidroximetil-fenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-3aminobenzoato de etilo

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(1-isobutil-piperid-4-il)-metilsulfonamida,

N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}amina,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)amina,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(pirid-3-il-metil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-3-il-metil]-acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirido-3-il-metil]-acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirido-3-il-metil]-acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-4-il-metil]-acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-4-il-metil]-acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-4-il-metil]-acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-il-metil]-acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

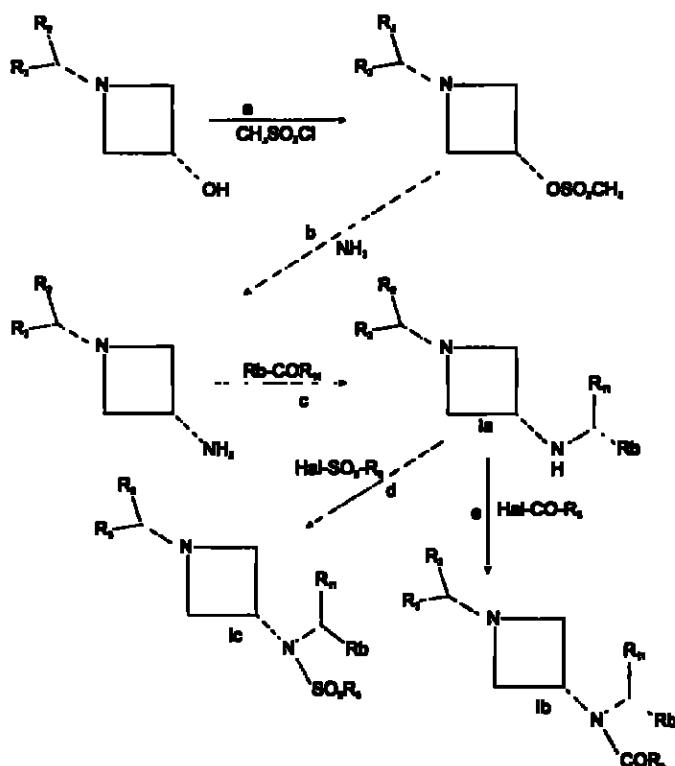
(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-il-metil]-acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-il-metil]-acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-bencilsulfonamida,

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de formula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)R_5$ en la cual R_5 es un átomo de hidrógeno, $-N(R_4)-CO-R_5$, $-N(R_4)-SO_2R_6$, R_4 es un radical $-C(R_{11})(R_{12})-Het$ y R_{12} es un átomo de hidrógeno pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas formulas R_2 , R_3 , R_6 y R_{11} tienen los mismos significados que en la formula (I), R_b representa un radical Ar o Het, Ar y Het tienen los mismos significados que en la formula (I) y Hal representa un átomo de halógeno y de preferencia cloro o bromo.

La etapa a se efectúa generalmente en un solvente inerte como el tetrahidrofurano, el dioxano, un solvente clorado (diclorometano, cloroformo por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 15 y 30 °C, en presencia de una base como una trialquilamina (triethylamina, dipropyletilamina por ejemplo) o en piridina, a una temperatura entre 0 y 30°C

La etapa b se efectúa preferentemente en metanol, en autoclave, a una temperatura comprendida entre 50 y 70°C.

La etapa c se efectúa generalmente en un solvente inerte como un solvente clorado (diclorometano por ejemplo), en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético, a una temperatura cercana a los 20°C.

Las etapas d y e se efectúan generalmente en un solvente inerte como el tetrahidrofurano, el dioxano, un solvente clorado (diclorometano por ejemplo), en presencia de una amina tal como trietilamina (triethylamina por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 5 y 20°C.

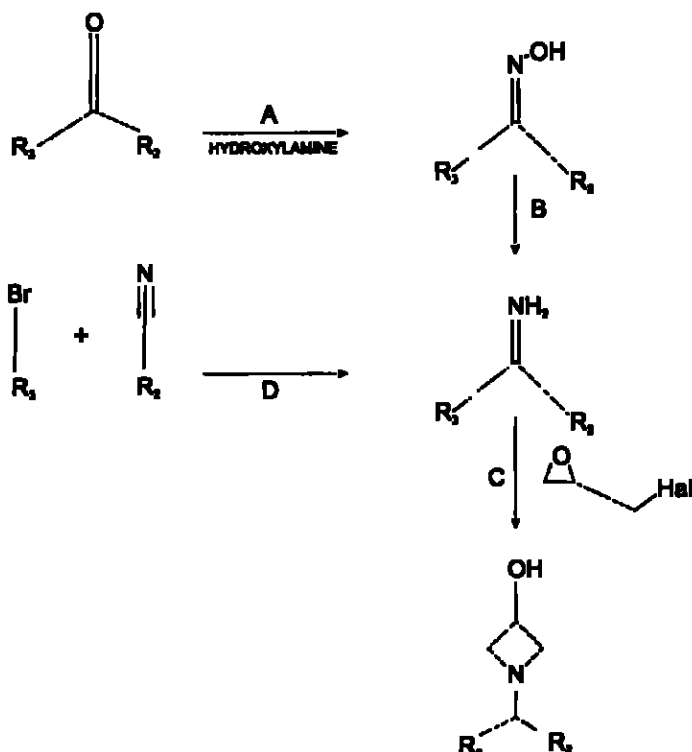
Los derivados Rb-COR₁₁ son comercializados o pueden ser obtenidos según métodos descritos por ejemplo por R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Los derivados Hal-SO₂R₆ son comercializados o pueden ser obtenidos por halogenación de los ácidos sulfónicos correspondientes, particularmente in situ en presencia de clorosulfonilisocianato y alcohol, en un solvente halogenado (diclorometano, cloroformo por ejemplo).

Los derivados Hal-COR₅ son comercializados o pueden ser obtenidos por halogenación de los ácidos carboxílicos correspondientes, particularmente in situ en presencia de cloruro de tionilo en un solvente halogenado (diclorometano, cloroformo por ejemplo).

Los azetidinos 1 pueden ser obtenidos por aplicación o adaptación de los métodos descritos por KATRITZKY A.R. y coll., J Heterocycl. Chem., 271 (1994) o DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) y en los ejemplos.

Generalmente se opera según el esquema de reacción siguiente:



En las formulas R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en las formulas (I) y Hal representa un átomo de cloro o de bromo.

En la etapa A, se opera de preferencia en un solvente inerte como puede ser un alcohol alifático C1-4 (etanol, metanol por ejemplo), 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 hidruro de litio y aluminio, en tetrahidrofurano a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

En la etapa C, se opera de preferencia en un solvente inerte como puede ser un alcohol alifático C1-4 (etanol, metanol por ejemplo), eventualmente en presencia de un

hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

En la etapa D se opera según el método descrito por GRISAR M y coll. En J. Med. Chem., 885 (1973). Se forma magnesio del derivado bromado y se hace reaccionar el nitrilo en un éter como el éter etílico, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción. Luego de la hidrólisis con alcohol, la imina intermediaria se reduce in situ por borohidruro de sodio a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

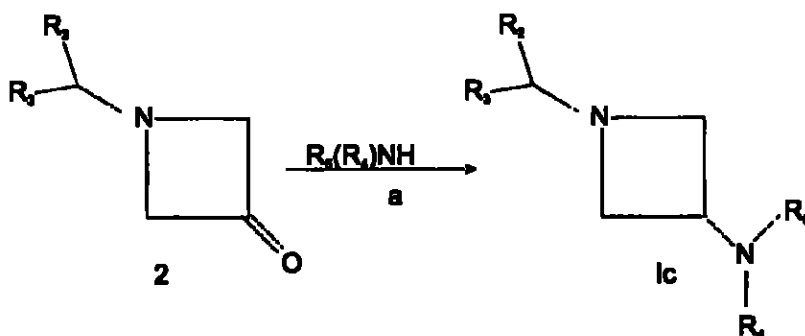
Los derivados $R_2\text{-CO-R}_3$ son comercializados o pueden ser obtenidos por aplicación o adaptación de los métodos descritos por KUNDER N.G. y coll. J.Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER y coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. y coll., Tet. Lett., 24(28) 2901 (1983); RIECKE R.D. y coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. Y coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. y coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 y JP-94-261393.

Los derivados $R_3\text{Br}$ son comercializados o pueden ser obtenidos por aplicación o adaptación de los métodos descritos por BRANDSMA L. Y coll., Synth. Comm., 20 (11) 1697 y 3153 (1990); LEMIARE M. Y coll., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. Y coll., Síntesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. Y coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993)

Los derivados $R_2\text{CN}$ son comercializados o pueden ser obtenidos por aplicación o adaptación de los métodos descritos por BOUYSSOU P. Y coll., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. y coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1523 (1984), MARBURG

S. y coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. y coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Los compuestos de la formula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)R_5$ pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas formulas R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los mismos significados que en la formula (I).

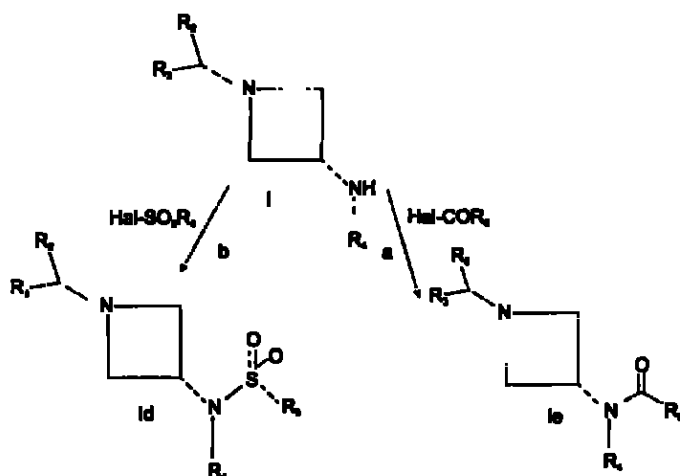
Esta reacción se efectúa generalmente en un solvente inerte como un solvente clorado (diclorometano por ejemplo), en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético, a una temperatura cercana de los 20°C.

Los compuestos $HN(R_4)R_5$ son comercializados o pueden ser preparados según métodos clásicos conocidos por el hombre del oficio versado en la materia o por aplicación o adaptación de los métodos descritos por Park K.K. y coll., J. Org. Chem., 60 (19) 6202 (1995); Kalir A. y coll., J. Med. Chem., 12 (3) 473 (1969); Sarges R., J. Org. Chem., 40 (9) 1216 (1975); Zaugg H.E., J. Org. Chem., 33 (5) 2167 (1968); Med. Chem., 10 128 (1967); J. Am. Chem. Soc., 2244 (1955); Chem. Ber., 106, 2890 (1973); Chem. Pharm. Bull., 16 (10) 1953 (1968); Bull. Soc. Chim. Fr., 835 (1962).

Las azetidinonas 2 pueden ser obtenidas por oxidación de azetidinoles correspondientes, de preferencia en dimetilsulfóxido, por medio de complejo trióxido de azufre-piridina, a una temperatura cercana a los 20°C o por medio de dimetilsulfóxido,

en presencia de cloruro de oxalilo y de trietilamina, a una temperatura comprendida entre -70°C . y -50°C .

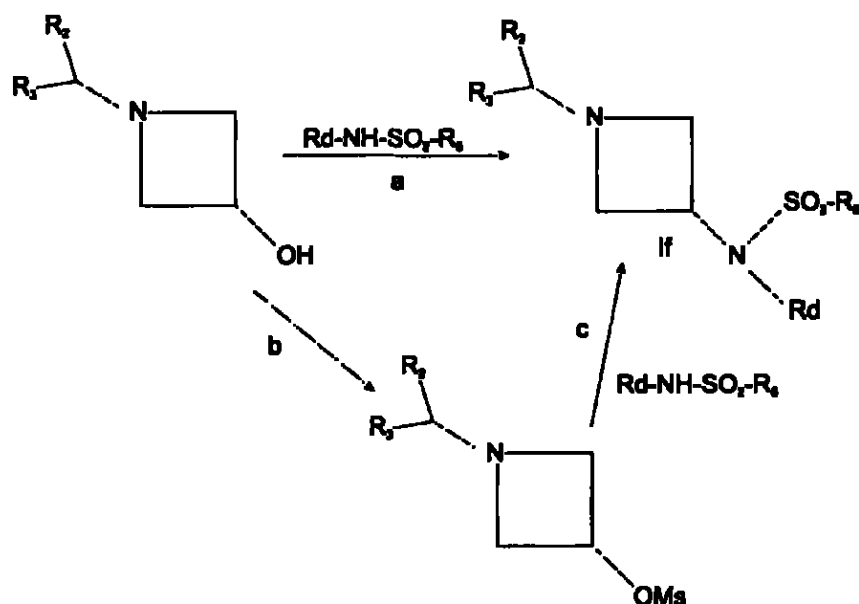
Los compuestos de formula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_4)\text{COR}_5$ o $-\text{N}(\text{R}_4)\text{SO}_2\text{R}_6$ pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas formulas R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen los mismos significados que en la formula (I) y Hal representa un átomo de halógeno y de preferencia cloro.

Las etapas a y b se efectúan generalmente en un solvente inerte como el tetrahidrofurano, el dioxano, un solvente clorado (diclorometano, cloroformo por ejemplo), en presencia de una amina como una trialquilamina (triethylamina por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 5°C y 20°C .

Los compuestos de formula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_4)\text{SO}_2\text{R}_6$ para el cual R_4 es un radical Het o Ar pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas formulas R₂, R₃ y R₆ tienen los mismos significados que en la formula (I), Rd representa un radical Ar o Het (Het y Ar que tiene los mismos significados que en la formula (I)) y Ms representa un radical metilsulfoniloxi.

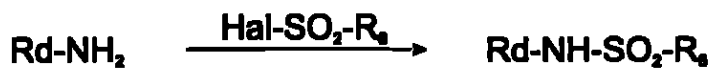
La etapa a se efectúa generalmente en un solvente inerte como el tetrahidrofurano, en presencia de trifenilfosfina y de dietilazodicarboxilato, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa b se efectúa generalmente en un solvente inerte como el tetrahidrofurano, el dioxano, un solvente clorado (diclorometano, cloroformo por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 15°C y 30°C, en presencia de una base como una trialkilamina (triethylamina, dipropyletilamina por ejemplo) o en piridina, a una temperatura entre 0°C y 30°C.

La etapa c se efectúa generalmente en un solvente inerte como el dioxano, en presencia de CsCO₃, a reflujo de la mezcla de reacción.

Los derivados para los cuales Rd representa un heterociclo nitrogenado N-oxidado pueden ser reducidos de compuestos no oxidados según el método descrito por SANGHANEL E. Y coll., Síntesis 1375 (1996).

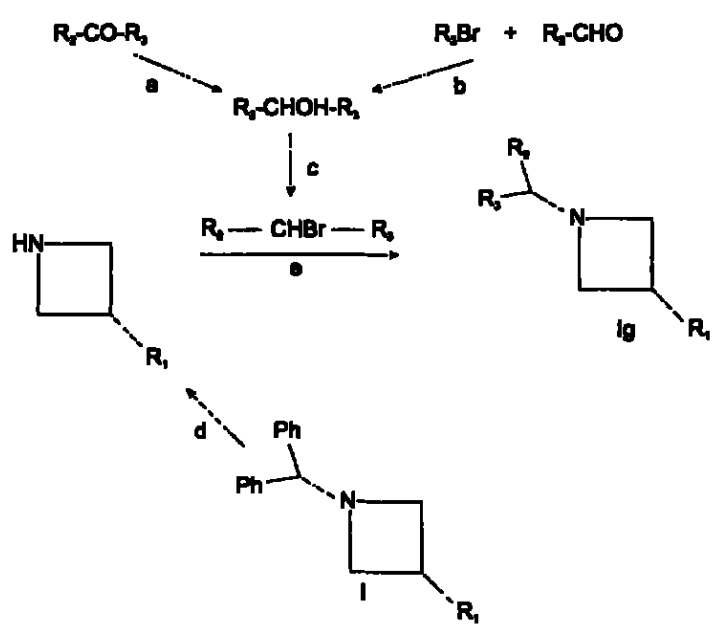
Los derivados $Rd-NH-SO_2R_6$ pueden ser obtenidos según el esquema de reacción siguiente:



En estas formulas Hal representa un átomo halógeno y Rd representa un radical Het o Ar. La reacción se efectúa en un solvente inerte como el tetrahydrofurano, el dioxano, un solvente clorado (diclorometano, cloroformo por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 15°C y 30°C, en presencia de una base como trialkilamina (triethylamina, dipropyletilamina por ejemplo) o en la piridina, a una temperatura comprendida entre 0°C y 30°C.

Los derivados para los cuales Rd representa un heterociclo nitrogenado N-oxidado pueden ser obtenidos según el método descrito por RHIE E., Heterociclos, 41, (2) 323 (1995).

Los compuestos de formula (I) pueden igualmente ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



En estas formulas R_1 , R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la formula (I) y Ph representa un fenilo.

La etapa a se efectúa generalmente en un alcohol como el metanol, en presencia de borohidruro de sodio, a una temperatura cercana de 20°C.

En la etapa b se prepara el magnesio del derivado bromado y se hace reaccionar, en el solvente inerte como el éter etílico o el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre los 0° y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

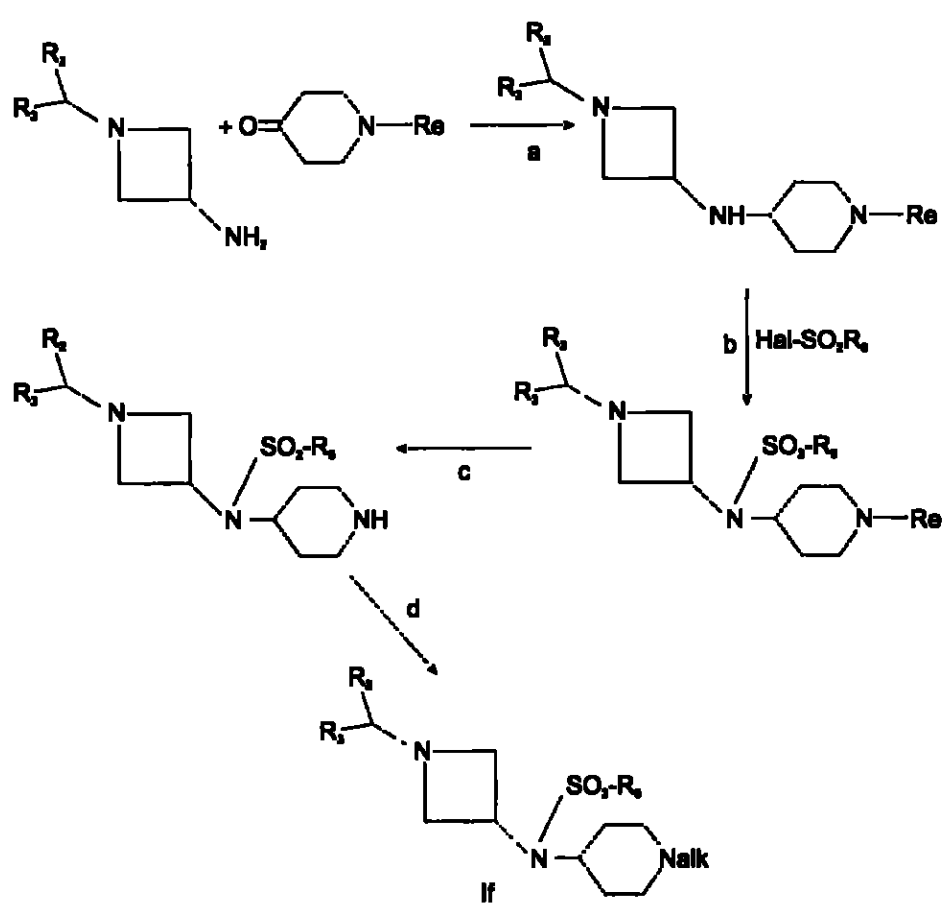
La etapa c se realiza por medio de un agente de halogenización como el ácido bromhídrico, el bromuro de tionilo, el cloruro de tionilo, una mezcla de trifenilfosfina y de tetracloruro de carbono, en ácido acético o un solvente inerte como el diclorometano, el cloroformo, el tetracloruro de carbono o el tolueno, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa d se realiza por medio de hidrógeno, en presencia de carbón en paladio, en alcohol como el metanol, a una temperatura cercana a los 20°C.

La etapa e se realiza en un solvente inerte como el acetonitrilo, en presencia de un carbonato de metal alcalino (carbonato de potasio por ejemplo) y de yoduro de potasio, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los derivados R_3Br y los derivados R_2-CHO son comercializados o pueden ser obtenidos según los métodos descritos por ejemplo por R.C. LAROCK, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH editor.

Los compuestos de formula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)-SO_2-R_8$ para el cual R_4 es un radical piperid-4-ilo eventualmente substituido en el nitrógeno por un radical alquilo pueden igualmente ser separados según el esquema de reacción siguiente:



En estas formulas R_2 , R_3 y R_6 tienen los mismos significados que en la formula (I), alk representa un radical alquilo y Re representa un radical tert-butilcarbonilo.

1

La etapa a se realiza en un solvente inerte como un solvente clorado (diclorometano por ejemplo), en presencia de un hidruro como el triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético, a una temperatura comprendida entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa b se realiza generalmente en un solvente inerte como el tetrahidrofurano, el dioxano, un solvente clorado (diclorometano, cloroformo por ejemplo), en presencia de una amina como una trialkilamina (triethylamina por ejemplo) a una temperatura comprendida entre $5^{\circ}C$ y $20^{\circ}C$.

La etapa c se realiza por medio de ácido clorhídrico, en dioxano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La etapa d se realiza por cualquier medio conocido por el hombre del arte para alquilar una amina sin tocar el resto de la molécula. Por ejemplo se puede utilizar un halogenuro de alquilo, en presencia de una base orgánica como la trietilamina, un hidróxido de metal alcalino (soda, potasa por ejemplo), eventualmente en presencia de bromuro de tetrabutilamonio, en un solvente inerte como el dimetilsulfóxido, dimetilformamida o piridina, a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C.

Los compuestos de la formula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)-SO_2-$ R_6 para el cual R_4 es un radical fenilo sustituido por un radical pirrolid-1-ilo pueden igualmente ser preparados mediante acción de pirrolidina sobre el compuesto de formula (I) correspondiente para el cual R_1 representa un radical $-N(R_4)SO_2R_6$ para el cual R_4 es un radical fenilo sustituido por un átomo de halógeno.

Esta reacción se realiza de preferencia, en dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida entre 50°C y 95°C.

Queda entendido para el hombre versado en la materia que para la puesta en marcha de los procedimientos según el invento descrito anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de funciones amino, hidroxí y carboxi con el fin de evitar las 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 tertbutilo o de metilo que pueden ser regenerados por medio de yodotrimetilsilano o de alilo por medio de catalizadores de paladio. Como ejemplos de grupos protectores de la función hidroxí, se pueden citar los trietilsililo, tert-butildimetilsililo que pueden ser regenerados por medio de fluoruro de

tetrabutylamonio o bien los acetales disimétricos (metoximetilo, tetrahidropiraniilo por ejemplo) con regeneración por medio de ácido clorhídrico. Como grupos protectores de funciones carboxi, podemos citar los ésteres (alilo, bencilo por ejemplo), los oxazoles y las 2-alquilo-1,3-oxazolininas. Otros grupos protectores utilizables son descritos por GREENE T.W. y coll, *Protecting Groups in Organic Síntesis*, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

Los compuestos de formula (I) pueden ser purificados por métodos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.

Los enantiómeros de los compuestos de formula (I) pueden ser obtenidos mediante desdoblamiento de los racemicos por ejemplo por cromatografía sobre columna quiral según PIRCKLE W.H. y coll., *Asymetric síntesis*, vol. 1, Academic Press (1983) o mediante formación de sales o por síntesis a partir de precursores quirales. Los diastereoisómeros pueden ser preparados según métodos clásicos conocidos (cristalización, cromatografía o a partir de precursores quirales).

Los compuestos de formula (I) pueden eventualmente ser transformados en sales de adición con ácido mineral u orgánico por acción de tal ácido en un solvente orgánico como un alcohol, una cetona, un éter o un solvente clorado. Estas sales también hacen parte del invento.

Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se pueden citar las sales siguientes: benzensulfonato, bromhidrato, clorhidrato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, isetionato, maleato, metanosulfonato, metileno-bis-b-oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato y p-toluensulfonato.

Los compuestos de formula (I) presentan propiedades farmacológicas interesantes. Estos compuestos poseen una fuerte afinidad para los receptores cannabinoides y particularmente los de tipo CB1. Son antagonistas del receptor CB1 y por ende son útiles en el tratamiento y la prevención de desordenes que afectan el sistema nervioso central, al sistema inmunitario, al sistema cardiovascular o endocrino, al sistema respiratorio, al aparato gastrointestinal y a los desordenes de la reproducción (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny y Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe y Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

Asi es como estos compuestos pueden ser utilizados para el tratamiento o la prevención de psicosis incluida la esquizofrenia, las afecciones de ansiedad, de la depresión, de la epilepsia, de la neurodegeneración, de los desordenes cerebrales y espino cerebrales, de los desordenes cognitivos, del trauma cráneoano, de los ataques de pánico, de neuropatías periféricas, de glaucomas, de migrañas, de la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Alzheimer, de la enfermedad de Huntington, del síndrome de Raynaud, de los temblores, del desorden compulsivo-obsesivo, de la demencia senil, de los desordenes tímicos, del síndrome de Tourette, de la diskinesia tardía, de los desórdenes bipolares, de cánceres, de desórdenes del movimiento inducido por medicamentos, de distonias, de chocs endotoxémicos, de chocs hemorrágicos, de hipotensión, de insomnio, de enfermedades inmunológicas, de la esclerosis en placas, de vómitos, de asma, de trastornos del apetito (bulimia, anorexia), de la obesidad, de trastornos de la memoria, en la terminación de tratamientos crónicos y abusos de alcohol o de medicamentos (opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetamina, fenciclidina, alucinógenos, benzodiazepinas por ejemplo), como analgésicos o potencializadores de la actividad analgésica de medicamentos narcóticos y no narcóticos. Igualmente pueden ser utilizados para el tratamiento o la prevención del transito intestinal.

La afinidad de los compuestos de formula (I) para los receptores de cannabis ha sido determinada según el método descrito por KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. en J. Pharmacol. Exp. Ther., 264 1352-1363 (1993).

En este estudio, la Cl_{50} de los compuestos de formula (I) es inferior o igual a 1000 nM.

Su actividad antagonística ha sido mostrada por medio del modelo de hipotermia inducida por un agonista de receptores del cannabis (CP-55940) en el ratón, según el método descrito por Pertwee R.G. en Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

En este estudio, la DE_{50} de los compuestos de formula (I) es inferior o igual a 50mg/kg.

Los compuestos de formula (I) presentan una toxicidad leve. Su DL_{50} es superior a 40 mg/kg por vía infra cutánea en el ratón.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento.

Ejemplo 1

El N-[1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il]-N-(6-cloropirid-2-il)-metilsulfonamida puede ser separado operando de la siguiente manera: A una solución de 1,54 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-ol y de 1,22 g de N-(6-cloropirid-2-il)-metilsulfonamida, en 120 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se añade bajo argón 2,4cm³ de azodicarboxilato de dietilo y 1,44 g de trifenilfosfina. Luego de 20 horas de agitación a 20°C, la mezcla de reacción se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es

cromatografiado en una columna de gel de silicio (granulometría 0,040-0,063 mm, altura 30 cm, diámetro 4,5 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (80/20 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 60 cm³. Las fracciones 6 a 9 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 1,75 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(6-cloropirid-2-il)-metilsulfonamida, bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,85 a 3,00 (mt : 2H); 2,91 (s : 3H); 3,57 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); 4,64 (mt : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 9H); 7,36 (dd, J=8 y 1Hz : 1H); 7,71 (t, J=8 Hz : 1H)].

El 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol puede ser preparado según el modo operatorio descrito por KATRITZKY A.R. y coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), partiendo de 35,5 g de clorhidrato de [bis(4-clorofenil)metil]amina y 11,0 cm³ de epiclorhidrina. Se aíslan 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 descrito por GRISAR ; y coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

La N-(6-cloropirid-2-il)metilsulfonamida puede ser preparada operando de la manera siguiente: A una solución enfriada a +5°C de 2-amino-6-cloropiridina en 12,5 cm³ de piridina, se vierten gota a gota durante una hora 7,8 cm³ de cloruro de metilsulfonilo. Luego de regresar a la temperatura normal y 20 horas de agitación, a la mezcla de reacción negra se le añade 140 cm³ de agua y extraído por 200 cm³ de diclorometano. La fase orgánica se deja decantar, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo graso obtenido es cromatografiado en una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 30 cm, diámetro 4 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 60 cm³.

Las fracciones 5 a 11 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 17 g de N-(6-cloropirido-2-il)metilsulfonamida, bajo la forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 2

La N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(6-etilpirid-2-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando tal y como se describe en el ejemplo 1, a partir de 0,61 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol, de 0,40 g de N-(6-etilpirid-2-il)-metilsulfonamida, de 50 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, de 0,96 cm³ de azodicarboxilato de dietilo y de 0,577 g de trifenilfosfina. EL producto bruto es cromatografiado en una columna de gel de silicio (granulometría 0,040-0,063 mm, altura 20 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 30 cm³. Las fracciones 6 a 9 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,3 g de un aceite que se diluye con una mezcla de 5 cm³ de oxido de dietilo y 5 cm³ de oxido de disopropilo. La suspensión es filtrada, el sólido escurrido y secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,11 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(6-etilpirid-2-il)-metilsulfonamida, bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,26 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 2,76 (q, J = 7,5 Hz:2H); de 2,85 a 2,95 (mt :2H); 2,90 (s:3H); 3,53 (t desdoblado, J = 7 y 2Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); 4,69 (mt:1H); 7,07 (d, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,15 a 7,30 (mt:9H); 7,64 (t, J = 7,5 Hz : 1H)].

La N-(6-etilpirido-2-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la manera siguiente: A una solución enfriada a 5°C de 2,50 g de 2-amino-6-etilopiridina en 2,50 cm³ de piridina se vierte gota a gota 1,56 cm³ de cloruro de metilosulfonilo. Luego de 20 horas de agitación a 20°C, a la mezcla de reacción se le añaden 8 cm³ de agua y se filtra. La solución filtrada es concentrada en seco a 50°C bajo presión reducida (2,7

kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,040-0,063 mm, altura 30 cm, diámetro 4 cm), eluyendo a una presión de 0,5 bar de argón con 1,5 litros de diclorometano y con una mezcla de diclorometano y metanol (98/2 en volúmenes) y recuperando fracciones de 60 cm³. Las fracciones 8 a 12 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 2,8 g de N-(6-etilpirid-2-il)-metilsulfonamida bajo la forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 3

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-quinol-6-il-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 0,50 g de N-quinol-6-il-metilsulfonamida en 50 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se añade bajo argón 0,70 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol, 0,597 g de trifenilfosfina y se vierte 0,40 cm³ de azodicarboxilato de dietilo. Luego de 20 horas de agitación a 20°C la mezcla de reacción es calentada a la temperatura del reflujo durante 4 horas y se le añade 2,98 g de trifenilfosfina y de 2,0 cm³ de azodicarboxilato de dietilo. Luego de 48 horas de agitación a 20°C, la mezcla es concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo es retomado por 30 cm³ de oxido de dietilo, la suspensión obtenida es filtrada y el filtrato es concentrado en seco. Una fracción del residuo obtenido (0,90 g) es purificada en una columna Bond Elut de resina SCX de ácido sulfónico intercambiadora de cationes, (granulometría 0,054 mm, altura 4 cm, diámetro 3 cm), eluyendo primero con metanol y con una solución de amoníaco 2M en el metanol para eluir el producto esperado, recuperando fracciones de 5 cm³. Las fracciones 16 a 19 se reúnen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,33 g de un aceite que se agita en 10 cm³ de oxido de diisopropilo. La suspensión resultante es filtrada. La solución filtrada, filtrada nuevamente, la cual da luego de 15 minutos, un sólido que es secado a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 83 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-quinol-6-il-metilsulfonamida bajo la forma de

una masa sólida blanca [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,87 (s:3H); 2,89 (mt:2H); 3,55 (t desdoblado, $J=7$ y 1 Hz: 2H); 4,18 (s:1H); 4,69 (mt:1h), 7,15 a 7,30 (mt:8H); 7,47 (dd, $J=8,5$ y 4 Hz:1H); 7,58 (dd, $J=9$ y 2,5 Hz:1H); 7,73 (d, $J=2,5$ Hz:1H); 8,10 a 8,20 (mt:2H); 8,97 (dd, $J=4$ y 1,5 Hz: 1H)]

La N-quinol-6-il-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución enfriada a $+3^\circ\text{C}$ de 1,98 g de 6-aminoquinoleína en $1,75\text{ cm}^3$ de piridina se vierte gota a gota en 1 hora $1,1\text{ cm}^3$ de cloruro de metilsulfonilo. Luego de 20 horas de agitación a 20°C , se añade a la mezcla de reacción 10 cm^3 de agua y 50 cm^3 de diclorometano y se filtra. La solución filtrada se deja respirar, la fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, y filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 1,15 g de N-quinol-6-il-metilsulfonamida, bajo la forma de una masa sólida amarilla crema.

Ejemplo 4

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-quinol-5-il-metil-sulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera; A una solución de 0,50 g de N-quinol-5-il-metil-sulfonamida en 70 cm^3 de tetrahidrofurano anhidro, se añade bajo argón 0,70 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-ol, 0,597 g de trifenilfosfina y se vierte $0,40\text{ cm}^3$ de azodicarboxilato de dietilo y 0,45 g de 1,2-bis(difenilfosfina)etano. Luego de 20 horas de agitación a 20°C , la mezcla de reacción se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo es retomado con 70 cm^3 de acetato de etilo, la solución resultante es lavada por 30 cm^3 de salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite violeta obtenido es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 35 cm, diámetro 3,9 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (40/60, 30/70 y 20/80 en

volúmenes) y recuperando fracciones de 50 cm³. Las fracciones 6 a 12 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo es retomado por 15 cm³ de metanol, la suspensión blanca que queda es filtrada, el sólido escurrido y secado a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,35 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-quinol-5-il-metil-sulfonamida, bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ¹H (300 Mhz, CDCl₃, δ en ppm): 2,60 (t, J=7 Hz:1H); 2,84 (t, J=7Hz:1H); 2,99 (s:3H); 3,36 (t desdoblado, J=7 y 2,5 Hz:1H); 3,56 (t desdoblado, J=7 y 2,5Hz: 1H); 4,01 (s:1H); 4,85 (mt:1H); de 7,10 a 7,25 (mt:8H); 7,40 (dd, J=7,5 y 1H: 1H) 7,54 (dd, J= 8,5 y 4 Hz : 1H); 7,74 (dd, J=8 y 7,5 Hz : 1H) 8,20 (d ancho, J=8 Hz: 1H); 8,54 (d ancho, J=9 Hz:1H); 8,99 (dd, J=4 y 1,5 Hz: 1H)]

La N-quinol-5-il-metil-sulfonamida puede ser preparada operando tal y como se describe en el ejemplo 3, a partir de 2,0 g de 5-aminoquinoleína, 3,0 cm³ de piridina, 1,1 cm³ de cloruro de metilsulfonilo. Se obtiene 2,47 g de N-(quinol-5-il)metilsulfonamida bajo la forma de una masa sólida amarillo oscuro.

Ejemplo 5

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-isoquinol-5-il-metil-sulfonamida puede ser preparada operando como se indica en el ejemplo 4, a partir de 0,497 g de N-isoquinol-5-il-metil-sulfonamida, 70 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, 0,712 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-ol, 0,597 g de trifenilfosfina, de 0,40 cm³ de azodicarboxilato de dietilo y de 0,45 g de 1,2-bis(difenilfosfina)etano. El aceite marrón bruto obtenido es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 38 cm, diámetro 3 cm), y recuperando fracciones de 40 cm³. Las fracciones 8 a 23 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo es agitado en 15 cm³ de óxido de dietilo, la suspensión es filtrada y lo insoluble es cromatografiado en una columna de resina SCX (altura 4 cm, diámetro 3

cm), lavando primero con una mezcla de metanol y de diclorometano (50/50 en volúmenes) y eluyendo con una solución de amoníaco 2M en el metanol y recuperando fracciones de 20 cm³. Las fracciones 1 a 6 son reunidas y lo insoluble blanco que aparece es filtrado, lo sólido escurrido y secado a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,169 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-isoquinol-5-il-metil-sulfonamida bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃ δ en ppm) : 2,64 (t, J=7 Hz:1H); 2,81 (t, J=7Hz:1H); 2,98 (s:3H); 3,36 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz:1H); 3,55 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz:1H); 4,02 (s:1H); 4,86 (mt:1H); de 7,10 a 7,25 (mt: 8H); 7,60 (dd, J=8 y Hz:1H); 7,66 (t, J=8Hz:1H); 7,93 (d ancho, J=6Hz:1H); 8,06 (d ancho, J=8Hz:1H); 8,66 (d, J=6Hz:1h); 9,32 (s ancho;1H)].

La N-(isoquinol-5-il)metilsulfonamida puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 4, a partir de 2,0 g de 5-aminoisoquinoleína, 3,0 cm³ de piridina y de 1,1 cm³ de cloruro de metilsulfonilo. Se obtiene 2,3 g de N-(isoquinol-5-il)metilsulfonamida, bajo la forma de una masa sólida beige.

Ejemplo 6

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 0,144 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(1-oxido-pirid-3-il)-metilsulfonamida en 5 cm³ de cloroformo, se vierte 0,042 cm³ de tricloruro de fósforo, y se calienta la mezcla a la temperatura del reflujo. Luego de 1 hora y 30 minutos de agitación, se deja que la mezcla vuelva a temperatura normal, y se le adiciona 5 cm³ de ácido clorhídrico 0,1N, se agita y decanta. La fase orgánica es diluida con 20 cm³ de cloroformo, secada sobre sulfato de magnesio filtrado, y concentrada bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo es cromatografiado sobre una columna de gel silicio (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 9cm, diámetro 1,8 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con una

mezcla de diclorometano y de metanol (95/5 en volúmenes) y recuperando fracciones de 15 cm³. Las fracciones 2 a 4 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es agitado con 15 cm³ de óxido de dietilo, la suspensión es filtrada, la masa sólida escurrida y secada bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 35 mg de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-pirid-3-il-metilsulfonamida bajo la forma de un sólido crema [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): de 2,80 a 2,95 (mt:2H); 2,87 (s:3H); 3,51 (t desdoblado, J=7 y 1,5 Hz: 2H); 4,18 (s:1H); 4,65 (mt:1H); de 7,15 a 7,35 (mt:8H); 7,37 (dd ancho, J=8 y 5 Hz:1H); 7,64 (d multiplicado, J=8Hz:1H); 8,52 (d ancho, J=2Hz:1H); 8,61 (d ancho, J=5 Hz:1H)].

Ejemplo 7

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(1-óxido-pirid-3-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 0,265 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-ol y de 0,162 g de N-(1-óxido-pirid-3-il)-metilsulfonamida, en 25 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se añade bajo argón 0,16 cm³ de azodicarboxilato de dietilo y 0,226 g de trifenilofosfina. Luego de 20 horas de agitación a 20°C, y de 24 horas a la temperatura de reflujo, la mezcla de reacción se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,2 mm, altura 20 cm, diámetro 1,5 cm), eluyendo en baja presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de diclorometano y de metanol (98/2 en volúmenes) y recuperando fracciones de 40 cm³. Las fracciones 26 a 64 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo es agitado en 10 cm³ de óxido de dietilo, la suspensión es filtrada, lo insoluble es escurrido, secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,10 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-(1-óxido-pirid-3-il)-metilsulfonamida, bajo la forma de una masa sólida blanca [Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en

ppm): 2,78 (t, J=7Hz:2H); 3,06 (s:3H); 3,37 (t, J=7Hz:2H); 4,45 (s:1H); 4,71 (mt:1H) de 7,30 a 7,50 (mt:10H); 8,21 (d ancho, J=6,5 Hz:1H); 8,27 (s ancho:1H)].

La N-(1-oxido-pirid-3-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 1,81 g de N-pirid-3-il-metilsulfonamida en 71 cm³ de N, N-metilsulfonamida y 3 cm³ de metanol, se añade por fracciones 7,1 g de ácido 3-cloroperoxibenzoico a 50-55% y 0,56 cm³ de ácido fluorhídrico a 40%. Luego de una hora de agitación a 20°C, la mezcla de reacción se vierte en 500 g de hielo, es agitada y filtrada. La solución filtrada es concentrada en seco a 60°C bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es retomado por 50 cm³ de una mezcla de diclorometano y de metanol (98/2 en volúmenes) y es filtrado. La solución filtrada es cromatografiada sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,2 mm, altura 27 cm, diámetro 4 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de diclorometano y de metanol (98/2, 97/3 y 50/50 en volúmenes) y recuperando fracciones de 60 cm³. La fracción 62 es concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,96 g de N-(1-oxido-pirid-3-il)metilsulfonamida, bajo la forma de una masa sólida amarillenta.

La N-pirid-3-il-metilsulfonamida puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 1, a partir de 2 g de 3-aminopiridina, 5 cm³ de piridina y de 1,8 cm³ de cloruro de metilsulfonilo. El producto bruto obtenido es agitado en 40 cm³ de óxido de dietilo, la suspensión es filtrada y la masa sólida es escurrida y secada bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 2,47 de N-pirid-3-il-metilsulfonamida, bajo la forma de una masa sólida rosácea.

Ejemplo 8

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il}-N-ciclohexil-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 1,8 g de N-{1-[bis-(4-

clorofenil)metil]-acetidin-3-il)-N-ciclohexilamina, de 0,7 cm³ de trietilamina y de 20 mg de 4-dimetilaminopiridina en 25 cm³ de diclorometano, se le añaden en agitación 0,4 cm³ de cloruro de metilsulfonilo. Luego de 48 horas de agitación a 20°C, se añade a la mezcla de reacción 20 cm³ de diclorometano, 20 cm³ de agua y se agita y decanta. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo aceitoso marrón es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,2 mm, altura 20 cm, diámetro 2,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con una mezcla de diclorometano y de metanol (96/4 en volúmenes) y recuperando fracciones de 10 cm³. Las fracciones 2 a 4 y 5 a 10 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,0632-0,2 mm, altura 30 cm, diámetro 1,5 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recuperando fracciones de 5 cm³. Las fracciones 7 a 10 son reunidas y concentradas bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,10 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]acetidin-3-il)-N-ciclohexil-metilsulfonamida, bajo la forma de una crema merengue [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): de 0,80 a 1,90 (mt:10H); 2,82 (s:3H); 3,36 (t ancho, J=7,5 Hz:2H); 3,46(t ancho, J=7,5Hz:2H); 3,59 (mt:1H); 4,08(mt:1H); 4,42(s:1H); de 7,20 a 7,40(mt:8H)].

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidin-3-il)-N-ciclohexilamina puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 1,5 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ona en 25 cm³ de dicloro-1,2-etano, se añade 0,5 g de ciclohexilamina, 1 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,3 cm³ de ácido acético a 100%. Luego de 20 horas de agitación a 20°C, se añade a la mezcla de reacción sacudiéndola 20 cm³ de diclorometano y 10 cm³ de agua y se neutraliza hasta pH 7 a 8 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. La mezcla es decantada, la fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a seco a 50°C bajo

presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 1,8 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina3-il}-N-ciclohexilamina, bajo la forma de una masa crema que será utilizada tal cual en la etapa siguiente.

La 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ona puede ser preparada según el modo operativo siguiente: A una solución de 5,0 cm³ de cloruro de oxalilo en 73 cm³ de diclorometano enfriado a -78°C, se le añade una solución de 8,1 cm³ de dimetilsulfóxido en 17,6 cm³ de diclorometano. Luego de 0,5 horas a -78°C, se vierte una solución de 16,0 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol disueltos en 50 cm³ de diclorometano. Luego de 5 horas a -78°C, 26,6 cm³ de trietilamina son añadidos gota a gota y se deja que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiental. Luego de 16 horas, la mezcla de reacción es lavada 4 veces en una solución de 200 cm³ de agua y 200 cm³ de una solución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo obtenido es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (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 volúmenes) como eluyentes y recuperando fracciones de 200 cm³. Las fracciones 15 a 25 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 8,9 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ona bajo la forma de cristales amarillos pálidos fundibles a 111°C.

Ejemplo 9

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]acetidin-3-il}-N-ciclopropil-metilsulfonamida puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 8, a partir de 1,6 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]acetidin-3-il}-N-ciclopropilamina, de 25 cm³ de diclorometano, de 0,7 cm³ de trietilamina, de 20 mg de 4-dimetilaminopiridina y de 0,4 cm³ de cloruro de

metilsulfonilo, agitando la mezcla durante 20 horas a 20°C. EL producto bruto es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,0632-0,2 mm, altura 30 cm, diámetro 2,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con una mezcla de diclorometano y de metanol (97/3 en volúmenes) y recuperando fracciones de 10 cm³. Las fracciones 6 a 9 y 10 a 20 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,0632-0,2 mm, altura 30 cm, diámetro 2,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recuperando fracciones de 10 cm³. Las fracciones 6 a 11 se encuentran reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,14 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]acetidin-3-il}-N-ciclopropil-metilsulfonamida, bajo la forma de un merengue cremoso [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 0,79 (mt:2H); 0,95 (mt: 2H); 2,11 (mt:1H); 2,84 (s:3H); 3,17 /t ancho, J=7 Hz:2H); 3,50 (mt:2H); 4,18 (mt:1H); 4,29 (s:1H): de 7,20 a 7,40 (mt:8H)].

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-ciclopropilamina puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 8, a partir de 1,5 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ona, de 25 cm³ de dicloro-1,2-etano, de 0,37 cm³ de ciclopropilamina, de 1 g de triacetoxiborohidruro de sodio y de 0,3 cm³ de ácido acético a 100%. Se obtiene 1,6 g de N-{1[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-ciclopropilamina, bajo la forma de un aceite marrón que será utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Ejemplo 10

La N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-metilsulfonamida, puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 8, a partir de 2,0 g de N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-

clorofenil)metil]acetidin-3-il)amina, de 25 cm³ de diclorometano, de 0,7 cm³ de trietilamina, de 20 mg de 4-dimetilaminopiridina y de 0,4 cm³ de cloruro de metilsulfonilo, agitando durante 20 horas. El residuo aceitoso marrón es cromatografiado sobre una columna de gel silicio (granulometría 0,063-0,2 mm, altura 30 cm, diámetro 2,0), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con una mezcla de diclorometano y metanol (97/3 en volúmenes) y recuperando fracciones de 10 cm³. Las fracciones 6 a 18 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,2 mm, altura 30 cm, diámetro 2,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (79/30 en volúmenes) y recuperando fracciones de 10 cm³. Las fracciones 8 a 14 se encuentran reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,70 g de N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il)-metilsulfonamida bajo la forma de un merengue crema [Espectro de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): de 1,20 a 1,75 (mt:7H); 1,84 (t ancho, J=12,5 Hz:1H); 2,29 (mt:1H); 2,35 (mt:1H); 2,82 (s:3H); de 3,35 a 3,55 (mt:4H); 3,66 (mt:1H); de 3,90 a 4,05 (mt:2H); 4,51 (s:1H); de 7,20 a 7,45 (mt:8H)]

La N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il)amina puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 8, a partir de 1,5 g 1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ona, de 25 cm³ de dicloro-1,2-etano, de 1,5 g de (1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]heptil-2-amina, de 1 g de triacetoborohidruro de sodio y de 0,3 cm³ de ácido acético a 100%. Se obtiene 2 g de N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il)amina, bajo la forma de un aceite marrón que será utilizada tal cual en la etapa siguiente.

Ejemplo 11

La **N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-metilsulfonamida** puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 8, a partir de 1,8 g de **N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-amina**, de 25 cm³ de diclorometano, de 0,7 cm³ de trietilamina, de 20 mg de 4-dimetilaminopiridina y de 0,4 cm³ de cloruro de metilsulfonilo, agitando durante 20 horas. El residuo aceitoso marrón es cromatografiado sobre una columna de gel silicio (granulometría 0,063-0,2 mm, altura 30 cm, diámetro 2,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (60/40 en volúmenes) y recuperando fracciones de 10 cm³. Las fracciones 3 a 12 se encuentran reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,2 mm, altura 30 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recuperando fracciones de 10 cm³. Las fracciones 4 a 10 se encuentran reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,10 g de **N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-metilsulfonamida**, bajo la forma de un merengue amarillo [Espectro de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,00 a 1,85 (mt:8H); 2,14 (mt:1H); 2,33 (mt:1h); 2,82 (s:3H); de 3,40 a 3,60 (mt:4H); 3,71 (dd ancho, J=8 y 6 Hz:1H); 4,10 (mt:1H), 4,47 (s:1H); de 7,20 a 7,40 (mt: 8H)].

La **N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-amina** puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 8, a partir de 1,5 g de **1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ona**, de 25 cm³ de dicloro-1, 2-etano, de 0,6 g de **(1R, 2R, 4S)-biciclo[2,2,1]heptil-2-amina**, de 1,0 g de triacetoxiborohidruro de sodio y de 0,3 cm³ de ácido acético a 100%. Se obtiene 1,8 g de **N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-amina**, bajo la forma de una masa crema que será utilizada tal cual en la etapa siguiente.

Ejemplo 12

La N-[(1-benzhidril)azeditin-3-il]-N-fenil-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 2 g de 1-benzhidrido 3-anilin acetidina, en 40 cm³ de diclorometano, se vierte 0,7 cm³ de cloruro de metilsulfonilo y se añade 1,34 cm³ de trietilamina. Luego de 4 horas y 15 minutos de agitación a 20°C, la mezcla de reacción se lava 2 veces en 20 cm³ de agua, la fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada en seco a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite marrón obtenido es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,2 mm, altura 26 cm, diámetro 3,6 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recuperando fracciones de 50 cm³. Las fracciones 10 a 15 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), el residuo es triturado en óxido de dietilo, la suspensión filtrada, el sólido escurrido y secado bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 35 mg de N-[(1-benzhidril)azeditin-3-il]-N-fenilmetilsulfonamida, bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆ con la adición de algunas gotas de CD₃COOD d₄, δ en ppm): 2,72 (mt:2H); 2,92 (s:3H); 3,36 (mt:2H); 4,32 (s:1H); 4,73 mt:1H); de 7,10 a 7,45 (mt:15H)].

La 1-benzhidril 3-anilin acetidina puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 8, a partir de 5 g de 1-benzhidril acetidin-3-ona, de 1,92 cm³ de anilina, de 74 cm³ de dicloro-1,2-etano, de 6,3 g de triacetoxiborohidruro de sodio y de 1,2 cm³ de ácido acético a 100%. Se obtiene 8,81 g de 1-benzhidrido 3-anilin acetidina, bajo la forma de una goma marrón que será utilizada tal cual en la etapa siguiente.

Ejemplo 13

La N-(1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il)-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una mezcla de 1,23 g de metilsulfonato de 1-[bis-(4-clorofenil)metilsulfonamida en 25 cm³ de dioxano, se le añade 1,0 g de carbonato de cesio. Luego de 5 horas de agitación a la temperatura de reflujo y 20 horas a 20°C, se adiciona a la mezcla de reacción 50 cm³ de óxido de dietilo y 30 cm³ de salmuera, y se agita y decanta. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada en seco a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite anaranjado obtenido es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,040-0,063 mm, altura 25 cm, diámetro 2,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (65/35 en volúmenes) y recuperando fracciones de 10 cm³. Las fracciones 6 a 10 se encuentran reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), el residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,040-0,063 mm, altura 15 cm, diámetro 1,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (65/35 en volúmenes) y recuperando fracciones de 5 cm³. La fracción 7 se concentra en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,11 g de N-(1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il)-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,82 (s:3H); 2,85 (mt:2H); 3,52 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz:2H); 4,22 (s:1H); 4,47 (mt:1H); de 6,75 a 6,90 (mt:3H); de 7,20 a 7h35 (mt:8h)]

método 2

A una solución de 1,41 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol y de 0,95 g de N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida en 100 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, se añade bajo argón 0,78 cm³ de azodicarboxilato de dietilo y 1,31 g de trifenilfosfina. Luego de 16 horas de agitación a 20°C, 300 cm³ de acetato de etilo son adicionados, la mezcla de reacción es lavada 2 veces con 100 cm³ de agua, secada sobre sulfato de magnesio, y

concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,20-0,063 mm, altura 50 cm, diámetro 4,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,6 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (75/25 en volúmenes) y recuperando fracciones de 125 cm³. Se obtiene 1,8 g de un sólido que es disuelto en caliente en una mezcla de acetato de etilo/diisopropiléter (15/2 en volumen), enfriado, diluido con 100 cm³ de pentano para iniciar la cristalización. Luego de filtración y secado, se obtiene 1,0g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilosulfonamida bajo la forma de cristales blancos que funden a 154°C.

La N-(3,5-difluorofenil)metilosulfonamida, puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 3,5 g de 3,5-difluoroanilina en 75 cm³ de clorometano, se añade lentamente 2,0 cm³ de cloruro de metilsulfonilo, 3,8 cm³ de trietilamina y 20mg de 4-dimetilaminopiridina. Luego de 20 horas de agitación a 20°C, la mezcla de reacción, a la cual se añade 20 cm³ de diclorometano y 20 cm³ de agua, se agita y decanta. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 20 cm, diámetro 2,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,1 bar de argón con clorometano y recuperando fracciones de 25 cm³. Las fracciones 14 a 20 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,66 g de N-(3,5-difluorofenil)metilosulfonamida, bajo la forma de un polvo blanco.

El metilsulfonato de 1-[bis(4.clorofenil)metil]azetín-3-ilo puede ser preparado operando de la manera siguiente: A una solución de 12 g de 1-[bis(4.clorofenil)metil]acetin-3-ol en 200 cm³ de diclorometano, se añade bajo argón en 10 minutos 3,5 cm³ de cloruro de metilsulfonilo, y enfriado a + 5°C y vertido en 10 minutos 3,8 cm³ de piridina. Luego de 30 minutos de agitación a +5°C y de 20 horas a 20°C, la mezcla de reacción es diluida

con 100 cm³ de agua y 100 cm³ de diclorometano. La mezcla primeramente filtrada se decanta. La fase orgánica es lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite obtenido es cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 40 cm, diámetro 3,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recuperando fracciones de 100 cm³. Las fracciones 4 a 15 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 6,8 g de metilsulfonato de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ilo, bajo la forma de un aceite amarillo.

El 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol puede ser preparado según el modo operatorio descrito por KATRITZKY A.R. y coll., J. Heterocil. Chem., 271 (1994), partiendo de 35,5 g de clorhidrato de [bis(4-clorofenil)metil]amina y 11,0 cm³ de epiclohidrina. Se aísla 9,0 de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol.

EL clorhidrato de [bis(4-clorofenil)metil]amina puede ser preparado según el método descrito por GRISAR M. Et coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

Ejemplo 14

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(4,6-dimetilpirimid-2-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando como se describe en el ejemplo 13 (método 2), a partir de 0,20 g de N-(4,6-dimetilpirimid-2-il)-metilsulfonamida y 0,308 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol.

Luego de cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,06-0,04 mm, altura 50 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0,6 bar de argón con diclorometano y una mezcla de diclorometano + 1% de metanol y una mezcla de diclorometano + 2% de metanol y recuperando fracciones de 200 cm³. Las fracciones 4

a 7 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Después de cristalización en éter diisopropílico, filtración y secado, se obtiene 0,20 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(4,6-dimetilpirimid-2-il)-metilsulfonamida bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,39 (s:6H); 2,89 (t ancho, $J=7,5$ Hz:2H); 3,51 (s:3H); 3,77 (mt:2H); 4,27 (s:1H); 4,77 (mt:1H); 6,73 (s:1H); de 7,20 a 7,35 (mt:8H)].

La N-(4,6-dimetilpirimid-2-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: a una mezcla de 1,23 g de 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, 0,77 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo y 50 mg de 4-dimetilaminopiridina disueltos en 50 cm^3 de diclorometano, se añade 1,4 cm^3 de trietilamina a 0°. Luego de 16 horas a temperatura ambiente, se procede a lavar el medio de reacción dos veces en 100 cm^3 de agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 1,0 g de un polvo amarillo que es tratado con 15 cm^3 de soda a 10% a 100°C durante una hora. Luego de su enfriamiento, la mezcla de reacción es extraída 2 veces con 50 cm^3 de diclorometano. La fase acuosa es acidificada a pH=1 con 5 cm^3 de ácido clorhídrico 10N y extraído 2 veces con 50 cm^3 de diclorometano. Las fases orgánicas son reunidas y lavadas con 50 cm^3 de agua, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas. Se obtiene 0,20 g de N-(4,6 dimetilpirimid-2-il)-metilsulfonamida bajo la forma de un polvo amarillo.

Ejemplo 15

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando tal y como descrito en el ejemplo 13 (método 2), a partir de 0,10 g de N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-metilsulfonamida y 0,215 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol. Luego de cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,06-0,4 mm, altura 25 cm, diámetro 1 cm), eluyendo bajo una

presión de 0,8 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano 20/80 y 40/60 en volumen y recuperando fracciones de 60 cm³, las fracciones 26 a 31 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Luego de cristalización en éter diisopropílico, filtración y secado, se obtiene 40 mg de N-{1[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-metilsulfonamida bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3,01 (s:3H); 3,09 (t desdoblada, J=7 y 1,5 Hz:2H); 3,70 (t desdoblado, J=7 y 1,5 Hz:2H); 4,28(s:1H) 4,76 (mt:1H); de 7,20 a 7,35 (mt:8H); 9,01 (s:1H)].

La N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: a una mezcla de 2,02 g de 2-amino-1,3,4-tiadiazol en 10 cm³ de piridina, se añade 1,5 cm³ de piridina, se añade 1,5 cm³ de cloruro de metilsulfonilo. Luego de 2 horas a temperatura ambiente, se añaden 60 cm³ de agua y se filtra el medio de reacción. La fase acuosa recogida es acidificada a pH=2 con ayuda de ácido clorhídrico 1N, extraída 2 veces con 50 cm³ de acetato de etilo, la fase orgánica lavada dos veces con 50 cm³ de agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,1 g de un polvo amarillo.

Ejemplo 16

La N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(tiazol-2-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando tal y como descrito en el ejemplo 15, a partir de 0,50 g de N-(tiazol-2-il)-metilsulfonamida y 0,5 g de 1-[bis-(4clorofenil)metil]acetidin-3-ol. Luego de la cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,06-0,4 mm, altura 60 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0,9 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano 20/80 y 40/60 en volumen y recuperando fracciones de 30 cm³, las fracciones 9 a 12 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Luego de cristalización en éter diisopropílico, filtración y secado, se obtiene 0,21

g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(tiazol-2-il)-metilsulfonamida bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm); de 2,95 a 3,10 (mt:2H); 3,00 (s:3H); 3,59 (mt:2H); 4,22 (s ancho:1H); 4,69 (mt:1H); de 7,20 a 7,35 (mt:9H); 7,60 (mt:1H)].

La N-(tiazol-2-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: a una mezcla de 1,0 g de 2-aminotiazol en 5 cm^3 de piridina, se añade 1,15 g de cloruro de metilsulfonilo. Luego de 2 horas a temperatura ambiente, se añade 20 cm^3 de agua, la mezcla de reacción es filtrada y el sólido extraído (0,35 g). La fase acuosa extraída es acidificada a pH=2 con ácido clorhídrico 1N y extraído 2 veces con 40 cm^3 de acetato de etilo, la fase orgánica lavada 2 veces con 30 cm^3 de agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,15 g de un sólido blanco de características espectrales vecinas del sólido filtrado correspondiente a una mezcla N-(tiazol-2-il)-metilsulfonamida y N-(tiazol-2-il)-di(metilsulfonil)imida que se utiliza tal cual para la etapa siguiente.

Ejemplo 17

La N-{1[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(3-hidroxifenil)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: a una mezcla de 0,5 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida en 20 cm^3 de diclorometano, se añade gota a gota a 2°C 7,63 cm^3 de una solución 1M de tribromuro de boro. Luego de 20 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción es vertido sobre el hielo y extraído con 60 cm^3 de diclorometano. La fase orgánica es lavada 3 veces con 80 cm^3 de agua y 2 veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,33 g de un merengue blanco que es retomada en el acetónitilo, filtrado y secado para obtener 0,20 g de un sólido blanco [Espectro de

R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,81 (s:3H); 2,86 (t ancho, $J=7,5$ Hz: 2H); 3,50 (t ancho, $J=7,5$ Hz:2H); 4,20 (s:1H); 4,53 (mt:1H); 5,36 (mf:1H); de 6,70 a 6,85 (mt: 3H) de 7,15 a 7,35 (mt:9H)].

Ejemplo 18

La N-{1[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida puede ser preparada operando tal y como se indica en el ejemplo 15, a partir de 1,58 g de N-(3-metoxifenil)metilsulfonamida y 2 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol. Luego de cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,06-0,04 mm, altura 24 cm, diámetro 7,8 cm), eluyendo bajo presión de 0,7 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano 50/50 y 40/60 en volumen y recuperando fracciones de 100 cm^3 , las fracciones 7 a 10 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). (2,05 g). Luego de cristalización en éter diisopropílico, filtración y secado, se obtiene 0,21 g de N-{1[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(3-metoxifenil)-metilsulfonamida.

La N-(3-metoxifenil)metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: a una mezcla de 5,0 g de 3-metoxianilina en 150 cm^3 de piridina, se añade a 3°C, 3,14 cm^3 de cloruro de metilsulfonilo. Luego de 20 horas a temperatura ambiente, 200 cm^3 de agua y 400 cm^3 de acetato de etilo son adicionadas al medio de reacción decantado. La fase orgánica es lavada 3 veces con 400 cm^3 de agua y 400 cm^3 de una solución saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Luego de cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,06-0,04 mm, altura 23 cm, diámetro 7,8 cm), eluyendo bajo una presión de 0,7 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano 25/75 en volumen y recuperando fracciones de 100 cm^3 , las fracciones 24

a 36 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene 6,21 g de N-(3-metoxifenil)metilsulfonamida bajo la forma de un aceite naranja.

Ejemplo 19

La N-{1[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(3-hidroximetil-fenil)-metilosulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: a una mezcla de 05 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etilo en 20 cm³ de tolueno, se añade gota a gota a 50°C, 1,46 cm³ de una solución toluenica a 20% de hidruro de diisopropilo-aluminio. Luego de 1,5 horas a 0°C y 1,5 horas a 10°C, el medio de reacción es enfriado a 0°C y 20 cm³ de agua son añadidos lentamente. Luego de filtración del precipitado y extracción con acetato de etilo, la fase orgánica es lavada 2 veces con 80 cm³ y 80 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,46 g de un aceite cromatografiado sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,06-0,04 mm, altura 16 cm, diámetro 4 cm), eluyendo bajo una presión de 0,7 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano 40/60 en volumen y recuperando fracciones de 20 cm³, las fracciones 72 a 76 se encuentran reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), se obtiene 0,20 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(3-hidroximetil-fenil)-metilsulfonamida bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1,80 (mt:1H); 2,83 (s:3H); 2,87 (mt:2H); 3,52 (mt:2H); 4,21 (s ancho:1H); 4,60 (mt:1H); 4,74 (d ancho, J=4 Hz:2H); de 7,10 a 7,45 (mt:12H)].

Ejemplo 20

El N-{1[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etilo puede ser preparado operando tal y como se describe en el ejemplo 15, a partir de 1,58

g de N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etilo y 2,0 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ol. Luego de cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,06-0,04 mm, altura 24 cm, diámetro 7,8 cm), eluyendo bajo una presión de 0,7 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano 50/50 en volumen y recuperando fracciones de 100 cm³, las fracciones 7 a 10 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para obtener 20 g de un aceite amarillo.

EL N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etilo puede ser preparado operando de la siguiente manera: a una mezcla de 5,0 g de 3-aminobenzoato de etilo en 150 cm³ de piridina, se añade a 3°C, 2,35 cm³ de cloruro de metilsulfonilo. Luego de 20 horas a temperatura ambiente, se añaden 200 cm³ de agua y 400 cm³ de acetato de etilo y el medio de reacción es decantado. La fase orgánica es lavada 3 veces con 400 cm³ de agua y 400 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Luego de cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,06-0,04 mm, altura 25 cm, diámetro 7,8 cm), eluyendo bajo una presión de 0,7 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano 25/75 en volumen y recuperando fracciones de 100 cm³, las fracciones 27 a 36 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para obtener 5,24 g de N-(metilsulfonil)-3-aminobenzoato de etilo bajo la forma de un aceite naranja.

Ejemplo 21

La N-{1[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(isobutil-piperid-4-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 0,47 g de N-{1[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(piperid-4-il)-metilosulfonamida en 20 cm³ de diclorometano, se le añade 0,11 cm³ de isobutiraldehído, 0,057 cm³ de ácido acético a

100% y 320 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 20 horas de agitación a 20°C, se añade 50 cm³ de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y decanta. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 20 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de acetato de etilo / ciclohexano (40/60 en volúmenes) y recuperando fracciones de 30 cm³. Las fracciones 3 a 15 se unen y concentran en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 0,22 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(1-isobutilpiperid-4-il)-metilsulfonamida, bajo la forma de un merengue blanco (Espectro de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 0,87 (d, J=7Hz:6H); de 1,60 a 1,90 (mt:5H); 1,93 (t ancho, J=11,5 Hz:2H); 2,03 (d, J=7,5 Hz:2H); 2,84 (s:3H); 2,89 (d ancho, J=11,5 Hz:2H); 3,38 (t ancho, J=7Hz:2H); 3,47 (t ancho, J= 7Hz:2H); 3,62 (mt : 1H); 4,087 (mt : 1H); 4,43 (s:1H); de 7,20 a 7,40 (mt: 8H)).

La N-{1[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(piperid-4-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 19 g de N-{1[bis-(4-clorofenil)-metil]-acetidin-3-il}-N-(1-tert-butoxicarbonil piperid-4-il)-metilsulfonamida en 100 cm³ de dioxano, se vierte despacio una solución de 50 cm³ de ácido clorhídrico 6N en el dioxano. Después de 20 horas de agitación a 20°C, la mezcla de reacción es concentrada a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es retomado por 200 cm³ de acetato de etilo y por 200 cm³ de agua.. La fase acuosa es alcalinizada con una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N y extraída mediante 200 cm³ de acetato de etilo. Esta fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 15,5 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(piperidin-4-il)-metilsulfonamida, bajo la forma de un merengue crema.

La N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(1-tert-butoxicarbonilpiperid-4-il)-metilsulfonamida puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 14,7 g de 4-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ilamino}-(1-tert-butoxicarbonilo)-piperidina en 250 cm³ de diclorometano, se añade lentamente 4,60 cm³ de cloruro de metilsulfonilo y 4,60 cm³ de trietilamina y 100 mg de 4-dimetilaminopiridina. Después de 20 horas de agitación a 20°C, a la mezcla de reacción se le adiciona 200 cm³ de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y agitado durante 30 minutos y decantado. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Al merengue obtenido recuperado por 250 cm³ de diclorometano, se añade lentamente 4,60 cm³ de cloruro de metilsulfonilo y 4,60 cm³ de trietilamina y 100 mg de 4-dimetilaminopiridina. Después de 20 horas de agitación se añade a la mezcla 200 cm³ de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agitado durante 30 minutos y decantado. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 35 cm, diámetro 5 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recuperando fracciones de 250 cm³. Las fracciones 4 a 18 se encuentran reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 19 g de N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metilsulfonamida, bajo la forma de un merengue crema, el cual será utilizado tal cual en la siguiente etapa.

La 4-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ilamino}-(1-tert-butoxicarbonil)-piperidina puede ser preparada operando de la siguiente manera: A una solución de 9,22 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]aceditin-3-ilamina, en 300 cm³ de diclorometano, se añade 6,58 g de 1-tert-butoxicarbonil-piperidin-4-ona. A la mezcla, enfriada a + 5°C se le añade en dos porciones 9,54 g de triacetoxiborohidruro de sodio, y se le vierte 1,72 cm³ de ácido acético a 100%. Después de 20 horas de agitación a 20°C, se añade a la mezcla 500

cm³ de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y bien agitado y decantado. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco a 50°C bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 15 g de 4{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ilamino}-(1-tert-butoxicarbonil)-piperidina bajo la forma de un merengue crema el cual será utilizado tal cual en la siguiente etapa.

Ejemplo 22

N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ilamina: a una solución de 369 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ilamina en 15 cm³ de diclorometano y se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, 0,134 cm³ de benzaldehido, La mezcla es enfriada alrededor de los 0°C, antes de añadirle progresivamente 382 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y 70 mm³ de ácido acético. Luego de 16 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla es vertida sobre 50 cm³ de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae 2 veces con 25 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas son secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es purificado por cromatografía-flash sobre gel de silicio [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)]. Se obtiene 0,29 g de N-benzil-N-{bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}amina bajo la forma de aceite incoloro [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm):2,71 (t ancho, J=7Hz : 2H); 3,42 (mt : 2H); 3,49 (mt : 1H); 3,70 (s : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 a 7,40 (mt : 13H)].

La 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il-amina puede ser obtenida de la siguiente manera: A 27 g de metilsulfonato de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ilo contenidos en un autoclave previamente enfriado alrededor de -60°C y se añade 400 cm³ de metanol y de amoniaco liquido (50/50 en volúmenes). El medio de reacción es posteriormente agitado a 60°C durante 24 horas, y dejado al aire libre para permitir la evaporación del

amoníaco y finalmente concentrado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es retomado en 500 cm³ de una solución acuosa 0,37N de hidróxido de sodio y extraído cuatro veces con 500 cm³ de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas son lavadas sucesivamente 2 veces con agua destilada y 100 cm³ de una solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio filtradas y concentradas bajo presión reducida (2,7kPa). El residuo obtenido es purificado por cromatografía-flash sobre gel de silicio [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)]. Se obtiene 14,2 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il-amina bajo la forma de un aceite que solidifica en un sólido de color crema.

Ejemplo 23

N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}metilsulfonamida: A una solución de 120 mg de N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}amina en 5 cm³ de diclorometano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, 104 mm³ de trietilamina. La mezcla es enfriada alrededor de los 0°C, antes de añadirle 46,4 mm³ de cloruro de metilsulfonilo, y se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción es diluida con 20 cm³ de diclorometano, y se lava dos veces con 15 cm³ de agua destilada. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa), suministrando una laca que se hace cristalizar por trituración en el metanol. Se obtiene de este modo 42 mg de N-benzil-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}metilsulfonamida, bajo la forma de un polvo crema que funde a 171°C.

Ejemplo 24

La N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5difluorobenzil)amina puede ser preparada como en el ejemplo 22 pero utilizando 188 mg de 3,5,-difluorobenzaldehído y

369 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il-amina y de 382 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, sin purificación por cromatografía-flash. Se obtiene 0,48 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)amina bajo la forma de un aceite incoloro [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,73 (mt : 2H) de 3,40 a 3,55 (mt : 3H); 3,70 (s:2H); 4,26 (s : 1H); 6,69(tt, $J=9$ y 2 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H)]

Ejemplo 25

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)metilsulfonamida.

A una solución de 433 mg de N-1{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)amina en 30 cm^3 de diclorometano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera argón, 347 mm^3 de trietilamina.

La mezcla es enfriada alrededor de los 0°C , antes de añadirle 46,4 mm^3 de cloruro de metilsulfonilo en 5 cm^3 de diclorometano, y se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción es diluida con 20 cm^3 de diclorometano, y se lava dos veces con 20 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es introducido en solución en metanol en un cartucho Bond Elut® SCX (10g), eluyendo sucesivamente mediante metanol y una solución 1M de amoníaco en metanol. Las fracciones amoniacaes son unidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene de este modo 0,44 g de N-{1[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)metilsulfonamida bajo la forma de un merengue de color crema [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,81 (s:3H); 3,02 (t ancho, $J=7,5$ Hz:2H); 3,38 (t ancho, $J=7,5$ Hz:2H); 4,23 (s:1H); 4,40 (mt:1H); 4,54 (s:2H); 6,75 (tt, $J=9$ y 2 Hz:1H); 6,95 (mt:2H); 7,25 (mt:8H)].

Ejemplo 26

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)acetamida.

A una solución de 2 g de N-1{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)amina en 75 cm³ de diclorometano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, 1,6 mm³ de trietilamina. La mezcla es enfriada alrededor de los 0°C, antes de añadirle 0,66 cm³ de cloruro de acetilo, y se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción es diluida con 50 cm³ de diclorometano, y se lava dos veces con 20 cm³ de agua destilada. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es purificado por cromatografía-flash sobre gel de silicio [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)]. Se obtiene 1,2 g de N-1{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorobenzil)acetamida bajo la forma de un aceite incoloro [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm). Se observa una mezcla de rotámeros. * 2,06 y 2,14 (2s:3H en totalidad); 2,97 (mt:2H); 3,43 (mt:2H); 4,20 y 4,25 (2s anchos:2H en totalidad); 6,70 (mt:3H); 7,24 (s ancho:8H)].

Ejemplo 27

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(pirid-4-il-metil)-metilsulfonamida.

A una solución de 398 g de N-1{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(pirid-4-ilmetil)amina en 8 cm³ de diclorometano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, 346 mm³ de trietilamina. La mezcla es enfriada alrededor de los 0°C, antes de añadirle 155 mm³ de cloruro de metilsulfonilo, y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción es diluida con 35 cm³ de

diclorometano, y se lava dos veces con 20 cm³ de agua destilada. La fase orgánica es secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es purificado por cromatografía-flash sobre gel de silicio [eluyente: diclorometano/metanol (97/3 en volúmenes)]. Se obtiene 288 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(pirid-4-il-metil)-metiosulfonamida bajo la forma de un merengue de color crema [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) :2,83 (s:3H); 3,02 (t ancho, J=7,5 Hz:2H); 3,40 (t ancho, J=7,5 Hz:2H); 4,23 (s:1H); 4,43 (mt:1H); 4,57 (s:2H); de 7,20 a 7,35 (mt:8H); 7,32 (d ancho, J=5,5 Hz:2H); 8,60 (d ancho, J=5,5 Hz:2H)].

Ejemplo 28

La N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(pirid-4-il-metil)amina puede ser preparada de la siguiente manera. A una solución de 369 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ilamino en 15 cm³ de diclorometano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, 0,126 cm³ de pirid-4-il-carboxaldehído. La mezcla es enfriada alrededor de los 0°C, antes de añadirle progresivamente 382 mg triacetoxiborohidruro de sodio y 70 mm³ de ácido acético. Luego de 72 horas de agitación a la temperatura ambiente la mezcla es vertida sobre 100 cm³ de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se le extrae por dos veces 100 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas son lavadas con 50 cm³ de agua destilada, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es introducido en solución en 5 cm³ de metanol en un cartucho Bond Elut® SCX (10g), eluyendo sucesivamente mediante 50 cm³ de metanol y por 60 cm³ de una solución de amoníaco en metanol. Las fracciones amoniacaes son unidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene de este modo 0,48 g de N-{1[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(pirid-4-il-metil)amina bajo la forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 29

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(pirid-3-il-metil)-metilsulfonamida.

Operando según el modo operatorio del ejemplo 27 pero a partir de 380 mg de N-1{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(pirid-3-il-metil)amina, se obtiene 319 mg de N-1{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(pirid-3-il-metil)-metilsulfonamida bajo la forma de un merengue de color crema [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) :2,80 (s:3H); 3,02 (t desdoblado, $J=7$ y 1,5 Hz:2H); 3,38 (t desdoblado, $J=7$ y 1,5 Hz:2H); 4,22 (s:1H); 4,35 (mt:1H); 4,56 (s:2H); 7,23 (s ancho:8H); 7,31 (dd, $J=8$ y 5H:1H); 7,80 (d ancho, $J=8\text{Hz:1H}$); 8,57 (dd, $J=5$ y 1,5 Hz:1H); 8,63 (d ancho, $J=1,5$ Hz:1H)].

Ejemplo 30

La N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(pirid-3-il-metil)amina puede ser preparada como en el ejemplo 28 pero a partir de 0,124 cm^3 de pirid-3-il-carbozaldehido, 0,36 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il-amina y de 0,38 g de triacetoxiborohiduro de sodio. Se obtiene de esta manera 0,44 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(pirid-3-il-metil)amina bajo la forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 31

N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(1,1-dioxo-1H-1 λ^6 -benzol[d]isotiazolo-3-il)amina.

A 386 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-ile en solución de 10 cm³ de dimetilformamida se añade 182 mg de 1,1-dióxido de 1,2-benzoisotiazol-3-amina y 326 mg de carbonato de cesio. El medio de reacción es agitado a 100°C durante 9 horas, y concentrado bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo es lavado cuatro veces con 5 cm³ de agua destilada hirviendo, desagregada por agitación en 5 cm³ de agua destilada a temperatura ambiente, y recuperado por filtración y purificado por cromatografía-flash sobre gel de silicio [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)]. Se obtiene 53 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(1,1-dioxo-1H-1λ⁶-benzol[d]isotiazol-3-il)amina bajo la forma de un producto pastoso [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 3,17 (mt : 2H); 3,61 (t ancho, J=7,5 Hz :2H); 4,37 (s : 1H); 4,75 (mt :1H); de 6,30 a 6,40 (mf : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt:8H); 7,62 (d ancho, J=7,5 Hz:1H); 7,69 (t ancho, J=7,5 Hz : 1H); 7,76 (t ancho, J= 7,5 Hz: 1H); 7,93 (d ancho, J= 7,5 Hz: 1H)].

El 1,1-dióxido de 1,2-benzoisotiazol-3-amina puede ser preparado según el método descrito por Stoss, P. Y coll., Chem. Ver. (1975), 108 (12), 3855-63.

Ejemplo 32

La N-{1-[bis(4-cloro-fenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenilo)-N'-tert-butiloxycarbonilosulfamida puede ser preparada de la siguiente manera: A una solución de 0,095 cm³ de alcohol tertbutilico en 2 cm³ de diclorometano anhidro, se añade 0,048 cm³ de clorosulfonilisocianato, luego de 2 minutos de agitación se añade sucesivamente 0,21 g N-1-[bis(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-amina en 1,25 cm³ de diclorometano anhidro, y 0,084 cm³ de trietilamina. Luego de una hora de agitación a una temperatura cercana de 20°C, se añade en viva agitación 2 cm³ de una solución saturada de bicarbonato de sodio. EL medio de reacción es decantado, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El

residuo obtenido es cromatografiado sobre un cartucho Varian (6 cm³) relleno con 3 g de silicio fino (0,040-0,063 mm), condicionado y eluido con una mezcla éter de petróleo-acetato de etilo con ayuda de una bomba Duramat tomando fracciones de 2 cm³. Las fracciones 6 a 17 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) a 40°C durante 2 horas. Se obtiene de esta manera 61 mg de N-{1[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-N'-tert-butiloxicarbonilosulfamida bajo la forma de merengue blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,47 (s:9H); 2,77 (t ancho, J=8 Hz : 2H); 3,52 (mt : 2H); 4,19 (s : 1H); 5,06 (mt : 1H); de 6,75 a 6,90 (mt : 3H); de 7,15 a 7,35 (mt : 8H)].

Ejemplo 33

La (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimida-3-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida puede ser obtenido de la siguiente manera: A una mezcla de 0,2 g de 3-[bromo.(4-clorofenil)-metil]-pirimidina y de 0,22 g de clorhidrato de N-acetidina-3-il-N(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida en 10 cm³ de acetonitrila se añade 0,2 g de carbonato de potasio y 23 mg de yoduro de potasio y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas. Luego de haber añadido 0,2 g de carbonato de potasio se calienta a reflujo durante 15 horas suplementarias. Luego de enfriarse a 21°C, se eliminan las materias insolubles por filtración y se concentra en seco a 40°C bajo 2,7 kPa. Se obtiene 170 mg de una laca incoloro que se purifica por cromatografía sobre un cartucho de silicio (referencia SIL-020-005, FlasPack, Jones Chromatography Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Reino Unido) eluyendo con una mezcla de ciclohexano: de acetato de etilo 1:1 (6 cm³/min, fracciones de 5 cm³). Las fracciones de R_f=5/57 (ciclohexano: acetato de etilo 1:1, placa de silicio, Merck

referencia 1.05719, Merck KgaA, 64271 Darmstadt, Alemania) son reunidas y concentradas bajo 2,7 kPa a 40°C para conducir a 100 mg de (RS) -N-{1-[(4-clorofenil)-pirimida-3-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamido que se derrite a 110°C [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,77 (mt : 2H); 2,98 (s:3H); 3,38 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 4,70 (mt : 1H); 7,11 (mt :2H); de 7,20 a 7,40 (mt : 2H); 7,34 (d, $J=8$ Hz : 2H); 7,41 (d, $J=8$ Hz :2H), 7,72 (d ancho, $J=8$ Hz : 1H); 8,40 (dd, $J=5$ y 1,5 Hz : 1H); 8,58 (d, $J= 1,5$ Hz : 1H)].

Los dos isómeros de (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimida-3-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida pueden ser separados en fase estacionaria quiral CHIRACEL OD.

Primer isómero: espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,87 (mt : 2H); 3,53 (mt : 2H); 4,29 (s : 1H); 4,47 (mt:1H); 6,80 (mt : 3H); 7,19 (dd, $J=8$ y 5 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 4H); 7,62 (d ancho, $J=8$ Hz : 1H); 8,45 (d ancho, $J=5$ Hz : 1H); 8,59 (s ancho : 1H).

Segundo isomero: espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,82 (s : 3H); 2,87 (mt : 2H); 3,54 (mt : 2H); 4,29 (s : 1H); 4,48 (mt:1H); 6,80 (mt : 3H); 7,19 (dd ancho, $J=8$ y 5 Hz : 1H); de 7,25 a 7,35 (mt : 4H); 7,62 (dt, $J=8$ y 2 Hz : 1H); 8,46 (dd, $J=5$ y 2 Hz : 1H); 8,59 (d ancho, $J=2$ Hz : 1H).

El clorhidrato de N-acetidina-3il-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida es obtenido de la siguiente manera: En un hidrogenador de 500 cm³, una solución de 1g de N-(1-benzhidrido-acetidina-3-il)-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida en una mezcla de 2,5 cm³ de ácido clorhídrico 1M y de 0,41 cm³ de ácido acético es hidrogenado en presencia de 0,161 g de hidróxido de paladio bajo 30 bares de hidrógeno durante 4 horas. EL catalizador es eliminado por filtración en una cama de celita y el resultado de

la filtración es concentrado en seco a 40°C bajo 2,7 kPa para dar 630 mg de N-acetidina-3-il-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida, que se derrite a 216°C.

El N-(1-benzhidrido-acetidina-3-il)-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida puede ser obtenido operando como en el ejemplo 13 (método 2) de la siguiente manera: A una solución de 2 g de 1-benzhidrido-acetidina-3-ol en 100 cm³ de tetrahidrofurano se añade sucesivamente 0,86 g de N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida, 3,28 g de trifenil fosfina y 2 ml de dietilo azodicarboxilato. Luego de 20h a 22°C, se elimina el precipitado por filtración y se concentra el resultado de la filtración en seco a 40°C bajo 2,7 kPa. El residuo es triturado con 5 cm³ de metanol durante 20 minutos a 21°C suministrando 1,07 g de N-(1-benzhidrido-acetidina-3-il)-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida bajo la forma de un sólido amorfo blanco.

El benzhidrido-acetidina-3-ol puede ser preparado según el modo operatorio descrito por KATRITZKY A.R. y coll., J. Heterocicl. Chem., 271 (194).

La 3-[bromo-(4-clorofenil)metil]-piridina es obtenida de la siguiente manera: A 1,5 g de (4-clorofenil)-piridina-3-il-metanol se añade 3,5 cm³ de una solución ácida bromhídrica a 48% en el ácido acético y 1 cm³ de bromuro de acetilo. La mezcla de color ámbar de esta forma obtenida es calentada al reflujo durante 4 horas y enfriado a 20°C, concentrado en seco a 40°C bajo 2,7 kPa conduciendo a 1,53 g de 3-[bromo-(4-clorofenil)metil]-piridina (R_f=75/90, 254 nm, Placas de silicio, referencia 1.05719, Merck KgaA, 64271 Darmstadt, Alemania).

El (4-clorofenil)-piridina-3-il-metanol es obtenido de la manera siguiente: A una solución de 3 g de piridina-3-carboxaldehído en el tetrahidrofurano a 5°C, se añade 20 cm³ de una solución molar de bromuro de 4-clorofenil magnesio en el éter etílico. Luego de calentamiento a 20°C, se deja de reacción durante 15 horas bajo agitación. Se añade entonces 20 cm³ de una solución saturada de cloruro de amonio y 20 cm³ de acetato de

etilo. La mezcla es decantada y las fases orgánicas son extraídas con 20 cm³ de acetato de etilo suplementarios. Los extractos orgánicos son reunidos, secados sobre sulfato de magnesio concentrado en seco a 40°C bajo 2,7 kPa. EL residuo obtenido es cromatografiado sobre silicio (amicon, 20-45 µm, 500 g silicio, columna de diámetro 5 cm) eluyendo con una mezcla de ciclohexano: acetato de etilo de 80: 20 a 50:50 bajo una presión de argón de 0,4 bar. Las fracciones donde tiene el compuesto de R_f=13/53 (Placas de silicio Merck, referencia 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Alemania) son reunidas y evaporadas en seco a 40°C bajo 2,7 kPa para dar 2,53 g de 4-clorofenil)-piridina-3-il-metanol.

Ejemplo 34

El N-{1-[bis-(fluoro-fenilo)-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida es obtenido de la siguiente manera: A una mezcla de 0,2 g de cloruro de 4,4'-difluorobenzhidrido y de 0,26 g de clorhidrato de N-acetidina-3-il-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida en 10 cm³ de acetonitrilo se añade 0,36 g de carbonato de potasio y 27 mg de yoduro de potasio y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas. Luego de dejar enfriar a 21 °C, se eliminan las materias insolubles por filtración y se concentra en seco a 40°C bajo 2,7 kPa. Se tritura el residuo con 30 cm³ de acetato de etilo y se elimina el sólido por filtración. Se concentra el resultado de la filtración en seco a 40°C bajo 2,7 kPa y se obtiene 90 mg de un sólido amarillo pálido que se purifica por cromatografía sobre un cartucho Bond Elut SCX que contiene 2 g de silicio injertado (referencia 1225-6019, Varian Associates, Inc. 24201 Frampton Avenue, Harbor City, CA90710) eluyendo con una solución a 2M de amoníaco metanólico. Las fracciones de R_f=16/82 (ciclohexano-acetato de etilo 7/3), placa de silicio, referencia 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Alemania) son reunidas y concentradas bajo 2,7 kPa a 40°C para conducir a 243 mg de N-{1-[bis-(fluoro-fenilo)-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-

difluorofenil)-metilsulfonamida que se derrite a 98°C [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,74 (t ancho, $J=7$ Hz : 2H); 3,00 (s : 3H); 3,37 (t ancho, $J=7$ Hz : 2H); 4,43 (s : 1H); 4,69 (mt : 1H); de 7,05 a 7,20 (mt : 6H); 7,28 (tt, $J=9$ y 2,5 Hz : 1H); 7,40 (mt: 4H)].

Ejemplo35

La (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimida-4-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida puede ser obtenido de la siguiente manera: A una mezcla de aproximadamente 100 mg de (4-piridil)-(4-clorofenil)-clorometano, 143 mg de clorhidrato de N-acetidina-3-il-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida, 17 mg de yoduro de potasio y 200 mg de carbonato de potasio en 5 cm^3 de acetonitrilo, se agita durante aproximadamente 18 horas a una temperatura vecina de los 20°C. Luego de enfriarse hasta llegar a una temperatura cercana de 20°C, el medio de reacción es filtrado en vidrio calcinado. El sólido es aclarado con acetonitrilo, y 2 veces 3 cm^3 de acetato de etilo. Los resultados de la filtración son concentrados en seco bajo presión reducida. Se obtiene 230 mg de una masa amarilla pálida que se purifica por cromatografía preparativa sobre una capa fina de silicio [4 placas preparativas Merck Kieselgel 60F254; 20X20 cm; espesor 0,5mm], eluyendo mediante una mezcla de metanol-diclorometano (5-95 volúmenes). Luego de elusión de la zona correspondiente al producto buscado, filtración sobre vidrio calcinado, y evaporación de los solventes bajo presión reducida a una temperatura cercana de 40°C, se obtiene 12 g de (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-piridin-4-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, (CDCl_3) , δ en ppm) : 2,82 (s :3H); 2,96 (mf : 2H); de 3,50 a 3,80 (mt : 2H); 4,33 (mf : 1H); 4,54 (mt : 1H); 6,82 (mt : 3H); de 7,20 a 7,45 (mt : 6H); 8,53 (d ancho, $J=5,5$ Hz : 2H)].

Los dos isómeros de (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-piridin-4-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida pueden ser separados en fase estacionaria quiral CHIRACEL OJ.

Primer isómero: espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,83 (s : 3H); 2,87 (t ancho, $J=7,5$ Hz : 2H); 3,51 (mt : 1H); 3,60 (mt : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,50 (mt : 1H); 6,82 (mt : 3H); de 7,20 a 7,35 (mt : 6H); 8,50 (d ancho, $J=5,5$ Hz : 2H).

Segundo isomero: espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,83 (s : 3H); 2,88 (t, $J=7,5$ Hz : 2H); 3,51 (mt : 1H); 3,61 (mt : 1H); 4,25 (s : 1H); 4,51 (mt : 1H); 6,81 (mt : 3H); de 7,20 a 7,35 (mt : 6H); 8,50 (d ancho, $J=5,5$ Hz : 2H).

El (4-piridil)-(4-clorofenil)-clorometano puede ser preparado de la siguiente manera: A una suspensión de 100 mg de (4-piridil)-(4-clorofenil)-metanol en 2 cm^3 de tolueno, enfriado a una temperatura cercana de 0°C , se añade 0,0598 cm^3 de cloruro de tionilo. Luego de 2 horas a una temperatura cercana de 0°C y 1 hora a una temperatura cercana de 20°C , el medio de reacción es concentrado bajo presión reducida. Se obtiene alrededor de 100 mg de (4-piridil)-(4-clorofenil)-clorometano bajo la forma de un sólido blanco.

El (4-piridil)-(4-clorofenil)-metanol puede ser preparado de la siguiente manera: A una solución de 2 g de 4-(4clorobenzoil)-piridina en 160 cm^3 de etanol, se añade, a una temperatura cercana de 20°C , 348 mg de tetrahidrobورو de sodio. Luego de 2 horas de agitación a una temperatura cercana de 20°C , se añade 90 mg de tetrahidrobورو de sodio. Luego de aproximadamente 1,5 horas a la misma temperatura, se diluye el medio de reacción con 200 cm^3 de diclorometano y 200 cm^3 de agua. El pH de la fase acuosa es ajustado a aproximadamente un valor de 5 por adición de 13 cm^3 de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Luego de decantación, la fase acuosa es

extraída con 3 veces 100 cm³ de diclorometano. Las fases orgánicas son reunidas, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo presión reducida. Se obtiene de este modo 2 g de (4-piridil)-(4-clorofenil)-metanol bajo la forma de un polvo blanco.

Ejemplo 36

A una solución de 330 mg de {1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}(3,5-difluorofenil)amina en 25 cm³ de tetrahidrofurano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, 24,4 mg de una dispersión de hidruro de sodio a 75% en el aceite mineral. La mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadirle 59 mm³ de cloroformiato de metil, y la agitación es mantenida 18 horas en las mismas condiciones. La mezcla de reacción es adicionada a 0,3 cm³ de agua destilada y el tetrahidrofurano es extraído al roto vapor. El residuo obtenido es extraído con diclorometano, la fase orgánica secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). El residuo obtenido es purificado por cromatografía-flash sobre gel de silicio [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,97 (mt : 2H); 3,39 (mt : 2H); 3,71 (s : 3H); 4,24 (s ancho : 1H); 4,45 (mf : 1H); 4,57 (s : 2H); de 6,65 a 6,80 (mt : 3H); de 7,15 a 7,30 (mt : 8H)].

Ejemplo 37

La (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida puede ser obtenido como operando en el ejemplo 33, a partir de 0,16 g de bromhidrato de (RS)-5-[bromo-(4-clorofenil)-metil]-pirimidina, de 0,131 g de clorohidrato de N-acetidina-3-il-N-(3,5-difluorofenil)-metanosulfonamido en 5 cm³ de acetonitrilo, de 303 mg de carbonato de potasio y de 95 mg de yoduro de potasio, se obtiene de esta manera 26 mg de (RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidin-5-il-metil]-acetidina-

3-il)-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida bajo la forma de un merengue amarillo [Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,83 (s : 3H); 2,91 (mt : 2H); 3,57 (mt : 2H); 4,31 (s : 1H); 4,50 (mt : 1H); de 6,75 a 6,90 (mt : 3H); 7,29 (s : 4H); 8,71 (s : 2H); 9,08 (s : 1H)].

Los medicamentos según el invento son constituidos por al menos un compuesto de fórmula (I) o de un isómero o una sal de tal compuesto, al estado puro o bajo la forma de una composición en la cual es asociado a cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, pudiendo ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según el invento pueden ser empleados por vía oral, parenteral, rectal o tópica.

Como composiciones sólidas para composición oral, pueden ser utilizados comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, pastillas) o granulados. En estas composiciones, el principio activo según el invento es mezclado con uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o silicio bajo corriente de argón. Estas composiciones pueden igualmente comprender otras sustancias que los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubricantes tales como el estearato de magnesio o el talco, un colorante, un recubrimiento (dragea) o un barniz.

Como composiciones líquidas para la administración oral, se pueden utilizar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contengan diluyentes inertes tales como el agua, el etanol, el glicerol, los aceites vegetales o el aceite de parafina. Estas composiciones pueden comprender otras sustancias además de los diluyentes, por ejemplo, productos humectantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes o estabilizantes.

Las composiciones estériles para administración parenteral, pueden ser de preferencia soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como solvente o vehículo, se puede utilizar el agua, el propilenglicol, un polietilenglicol, aceites

vegetales, en particular, aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo, el oleato de etilo u otros solventes orgánicos convenientes. Estas composiciones pueden igualmente contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonzantes, emulsificantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización puede hacerse de varias maneras, por ejemplo, por filtración aséptica incorporando a la composición agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. Pueden igualmente ser preparadas bajo la forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas en el momento del empleo del agua estéril o de cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para administración rectal son los supositorios o las cápsulas rectales que contienen, además del producto activo, excipientes tales como la manteca de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

Las composiciones para administración tópica pueden ser por ejemplo, cremas, lociones, colirios, colutorios, gotas nasales o aerosoles.

En terapia humana, los compuestos según el invento son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de psicosis incluida la esquizofrenia, problemas de ansiedad, depresión, epilepsia, neurodegeneración, desórdenes cerebrales y espino cerebrales, desórdenes cognitivos, trauma craneano, ataques de pánico, neuropatías periféricas, glaucomas, migrañas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, síndrome de Raynaud, temblores, desórdenes compulsivo-obsesivos, demencia senil, desórdenes tímicos, síndrome de Tourette, de la diskinesia tardía, desórdenes bipolares, cáncer, desórdenes de movimiento inducido por medicamentos, distonía, chocs endotóxicos, chocs hemorrágicos, hipotensión, insomnio, enfermedades inmunológicas, esclerosis en placa, vómitos, asma, problemas del apetito (bulimia, anorexia), obesidad, problemas de la memoria, problemas del tránsito intestinal, terminación a los tratamientos crónicos y abuso de alcohol o de

medicamentos (opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetamina, fenciclidina, alucinógenos, benzodiazepinas por ejemplo), como analgésicos o potencializadores de la actividad analgésica de medicamentos narcóticos y no narcóticos.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; se encuentran generalmente comprendidas entre 5mg y 1000mg por día por vía oral para un adulto con dosis unitarias que van de 1mg a 250mg de sustancia activa.

De una manera general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, del peso y de todos los otros factores propios al sujeto que debe ser tratado.

Los ejemplos siguientes ilustran las composiciones según el invento:

EJEMPLO A

Se prepara según la técnica habitual, cápsulas dosificadas a 50mg de producto activo con la composición siguiente:

- compuesto de fórmula (I) 50mg
- Celulosa 18mg
- Lactosa 55mg
- Silicio coloidal 1mg
- Carboximetilalmidón sódico 10mg
- Talco 10mg
- Estearato de magnesio 1mg

EJEMPLO B

Se prepara según la técnica habitual de los comprimidos dosificados a 50mg de producto activo con la composición siguiente:

-Compuesto de fórmula (I)	50 mg
-Lactosa	104 mg
-Celulosa	40mg
-Polividona	10mg
-Carboximetilalmidón sódico	22mg
-Talco	10mg
-Estearato de magnesio	2mg
-Silicio coloidal	2mg
-Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerina, óxido de Titano (72-3,5-24,5) q.s.p.1 comprimido recubierto Terminado a 245mg	

EJEMPLO C

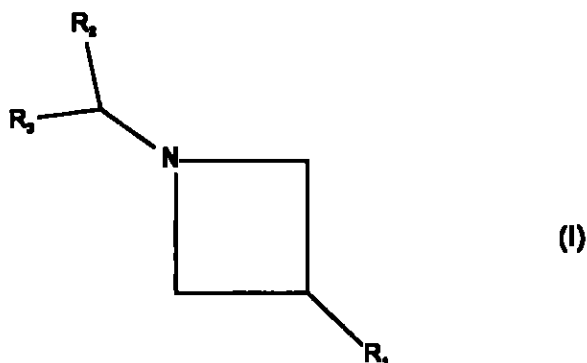
Se prepara una solución inyectable que contenga 10mg de producto activo con la composición siguiente:

-Compuesto de fórmula (I)	10mg
-ácido benzoico	80mg
-ácido benzílico	0,06ml
-Benzoato de sodio	80mg
-Etanol a 95%	0,4ml
-Hidróxido de sodio	24mg
-Propilenglicol	1,6ml

Agua q.s.p. 4ml

REIVINDICACIONES

1 - Composición farmacéutica que contiene como principio activo al menos un compuesto de fórmula:



en la cual

R_1 representa un radical $-N(R_4)R_5$, $-N(R_4)-CO-R_5$, $-N(R_4)-SO_2R_6$,

R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre el fenilo, naftilo e indenilo, estos aromáticos que está no sustituidos o sustituidos por varios halógenos, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CO-alk$, ciano, $-COOH$, $COOalk$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, alquilsulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, alquilosulfaniloalquilo, alquilosulfiniloalquilo, alquilosulfoniloalquilo, hidroxialquilo o $-alk-NR_7R_8$; o un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, imidazolilo, isocromanilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, estos aromáticos pudiendo ser sustituidos o no por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-COOH$, $COOalk$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alquilsulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, alquilosulfaniloalquilo, alquilosulfiniloalquilo, alquilosulfoniloalquilo o hidroxialquilo,

R_4 representa un radical $-C(R_{11})(R_{12})\text{-Het}$, -Het , $-(CR_{11})(R_{12})\text{-Ar}$, Ar , cicloalquilo o norbornilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk , $\text{-alk-CONR}_7\text{R}_8$, $\text{-alk-NR}_7\text{R}_8$, alcoxi, Ar , Het , $\text{-CH}_2\text{Ar}$, $\text{-CH}_2\text{Het}$ o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

R_6 representa un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk , $\text{-alk-CONR}_7\text{R}_8$, $\text{-alk-NR}_7\text{R}_8$, alcoxi, Ar , Het , $\text{-CH}_2\text{Ar}$, $\text{-CH}_2\text{Het}$ o alquilo eventualmente sustituido por 1 o varios halógeno,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o biclclico saturado que tiene de 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo,

R_9 y R_{10} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalk , cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alk-O-alk , hidroxialquilo o bien R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o biclclico saturado o insaturadotaurado que tiene de 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, -COalk , -COOalk , -CO-NHalk , -CS-NHalk , oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk o -CO-NH_2 ,

R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk , $\text{-alk-CONR}_7\text{R}_8$, $\text{-alk-NR}_7\text{R}_8$, alcoxialquilo, Ar , Het , $\text{-CH}_2\text{Ar}$, $\text{-CH}_2\text{Het}$ o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, alcoxialquilo o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

O bien R_{11} y R_{12} forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un ciclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo,

Ar representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos diferentes radicales que está eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, $-\text{CO}-\text{alk}$, ciano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, $-\text{alk}-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, alquilotioalquilo, formilo, CF_3 , OCF_3 , Het , $-\text{O}-\text{alk}-\text{NH}-\text{cycloalquilo}$, SO_2NH_2 , hidroxí, hidroxialquilo, $-\text{NHCOalk}$, NHCOOalk o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, disponiendo de 3 a 10 eslabones e incluyendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo, oxo, hidroxí, los heterociclos nitrogenados encontrándose bajo su forma N-oxidada,

R_{13} y R_{14} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{13} y R_{14} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{15} y R_{16} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{15} y R_{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre el oxígeno, el azufre y el nitrógeno y que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo,

alk representa un radical alquilo o alquilenos,

los radicales y porciones alquilo y alquilenos y los radicales y porciones alcoxi están en cadena recta o ramificada y contienen de 1 a 6 átomos de carbono y los radicales cycloalquilo contienen de 3 a 10 átomos de carbono,

los isómeros ópticos de estos compuestos y sus sales con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables.

2 - Composición farmacéutica según reivindicación 1 para la cual en la fórmula (I) Het es escogido entre benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, cinolina, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirazol, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, triazol, furano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estos heterociclos que está eventualmente sustituidos por uno o varios alilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbono, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 .

3 - Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para la cual en el compuesto de fórmula (I)

R_1 representa un radical $-N(R_4)R_5$, $-N(R_4)-SO_2R_6$,

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CO-alk}$, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo o hidroxialquilo,

R_3 representa o bien un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CO-alk}$, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo o hidroxialquilo,

R_4 representa un radical $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{-Het}$, $-\text{Het}$, $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{-Ar}$, Ar o norbornilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$, alcoxi, $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ o alquilo,

R_6 representa un radical hidroxialquilo, $-\text{alk-COOalk}$, $-\text{alk-CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$, alcoxi, $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ o alquilo,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrogeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, comprendiendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alk-O-alk o hidroxialquilo o bien R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o biciclico saturado o insaturado con 3 a 10 eslabones, comprendiendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-Nhalk, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxialquilo, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxialquilo o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

O bien R_{11} y R_{12} forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un ciclo mono o biciclico saturado con 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar representa un radical fenilo o naftilo, estos diferentes radicales que está eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos, alquilo, alcoxi, -CO-alk, ciano, -CONR₁₃R₁₄, alquilosulfonilo, -alk-NR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, CF₃, OCF₃, SO₂NH₂, hidroxil, hidroxialquilo o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

Het representa un heterociclo escogido entre benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol,

isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina y tetrahidroquinolina, estos heterociclos que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxí, OCF_3 o CF_3 ,

R_{13} y R_{14} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{13} y R_{14} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{15} y R_{16} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{15} y R_{16} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

los isómeros ópticos de estos compuestos y sus sales con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables.

4 - Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para la cual el compuesto de fórmula (I)

R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2\text{R}_8$,

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos

heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ o hidroxialquilo,

R_3 representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ o hidroxialquilo,

R_4 representa $-\text{Het}$ o Ar ,

R_6 representa un radical hidroxialquilo o alquilo,

R_7 y R_8 idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar representa un radical fenilo o naftilo, estos diferentes radicales que está eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos, alquilo, alcoxi, $-\text{CO-alk}$, ciano, $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{alk-NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, CF_3 , OCF_3 , SO_2NH_2 , hidroxí o hidroxialquilo,

Het representa un heterociclo escogido entre benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina y tetrahidroquinolina, estos heterociclos que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxcarbonilo, oxo, hidroxí, OCF_3 o CF_3 ,

R_{13} y R_{14} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{13} y R_{14} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{15} y R_{16} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{15} y R_{16} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

los isómeros ópticos de estos compuestos y sus sales con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables.

5 - Composición según la reivindicación 1 para la cual el compuesto de fórmula (I) es escogido entre los compuestos siguientes:

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(6-cloropirido-2-il)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(6-etilopirido-2-il)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-quinol-6-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-quinol-5-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-isoquinol-5-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-pirid-3-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(1-oxide-pirid-3-il)-metilsulfonamida,

N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-metilsulfonamida,

N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(tiazoleo-2-il)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(3-metoxifenilo)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(3-hidroxifenilo)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(3-hidroximetil-fenilo)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(metilsulfonilo)-3aminobenzoate de etilo

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(1-isobutilo-piperido-4-il)-metilsulfonamida,

N-benzilo-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}amina,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorobenzilo)amina,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorobenzilo)metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(pirid-3-il-metil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorobenzilo)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-3-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-3-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-3-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-4-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-4-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-4-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidina-5-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

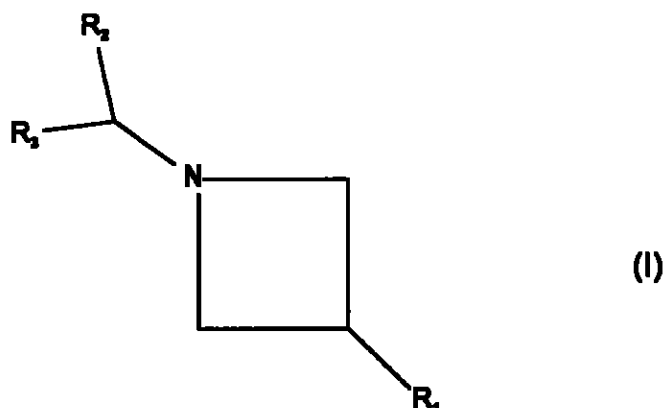
(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidina-5-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidina-5-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-bencilosulfonamido,

sus isómeros ópticos y sus sales con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables.

6 - Compuesto de formula:



En la cual

R₁ representa un radical -N(R₄)R₅, -N(R₄)-CO-R₅, -N(R₄)-SO₂R₆,

R₂ y R₃ idénticos o diferentes, representan o bien un aromático escogido entre fenilo, naftilo y idenilo, estos aromáticos que está no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CO-alk, ciano, -COOH, COOalk, -CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo,

alquilosulfonilo, alquilosulfanialquilo, alquilosulfinalquilo, alquilosulfunoalquilo, hidroalquilo o $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, imidazolilo, isocromanilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser sustituidos o no sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{COOH}$, COOalk , $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, alquilosulfanialquilo, alquilosulfinalquilo, alquilosulfonialquilo o hidroalquilo.

R_4 representa un radical $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})-\text{Het}$, $-\text{Het}$, $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})-\text{Ar}$, Ar , cicloalquilo o norbornilo.

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, $-\text{alk}-\text{COOalk}$, $-\text{alk}-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_8$, alcoxi, Ar , Het , $-\text{CH}_2\text{Ar}$, $-\text{CH}_2\text{Het}$ o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógenos.

R_7 y R_8 idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, $-\text{COOalk}$, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$, hidroxialquilo donde R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente

otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk o -CO-NH₂.

R₁₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, alcoxialquilo, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het donde alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

R₁₂ representa un átomo de hidrógeno donde un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxialquilo o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

O bien R₁₁ y R₁₂ forman junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos un ciclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos diferentes radicales que está eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos, alquilo, alcoxi, -CO-alk, ciano, -COOH, -COOalk, -CONR₁₃R₁₄, -CO-NH-NR₁₅R₁₆, alquilosulfanilo, alquilosulfonilo, -alk-NR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, alquilotioalquilo, formilo, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cicloalquilo, SO₂NH₂, hidroxí, hidroxialquilo, -NHCOalk, NHCOOalk o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, con 3 a 10 eslabones e incluyendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno,

alcoxicarbonilo, oxo, hidroxí, los heterociclos nitrogenados encontrándose eventualmente bajo su forma N-oxidada,

R_{13} y R_{14} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo donde R_{13} y R_{14} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{15} y R_{16} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno en el cual un radical alquilo o bien R_{15} y R_{16} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Alk representa un radical alquilo o alquileo,

los radicales y porciones alquilo y alquileo y los radicales y porciones alcoxi se encuentran en cadena recta o ramificada y contienen 1 a 6 átomos de carbono y los radicales cicloalquilo contienen 3 a 10 átomos de carbono,

los isómeros ópticos de estos compuestos y sus sales con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables,

Con excepción del compuesto para el cual R_2 y R_3 representa radicales fenilo, R_1 representa un radical $-N(R_4)SO_2R_6$ para el cual R_4 representa un radical fenilo y R_6 representa un radical metilo.

7 – Compuesto de formula (I) según la reivindicación 6 para el cual Het es escogido entre benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, cinolina, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirazol, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, triazol, furano, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, estos heterociclos que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo, oxo, hidroxil, OCF₃ o CF₃

8 – Compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para el cual

R₁ representa un radical –N(R₄)R₅, –N(R₄)–SO₂R₆,

R₂ representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, –CO–alk, ciano, –CONR₇R₈, hidroxialquilo o –alk–NR₇R₈; o bien un heteroaromatico escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi, –CONR₇R₈, –alk–NR₈R₁₀, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo o hidroxialquilo,

R₃ representa o bien un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, –CO–alk, ciano, –CONR₇R₈, hidroxialquilo o –alk–NR₇R₈; o bien un heteroaromatico escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi, –CONR₇R₈, –alk–NR₈R₁₀, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo o hidroxialquilo,

R₄ representa un radical –C(R₁₁)(R₁₂)–Het, –Het, –C(R₁₁)(R₁₂)–Ar, Ar o norbornilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxi, -CH₂Ar, -CH₂Het o alquilo,

R_6 representa un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxi, -CH₂Ar, -CH₂Het o alquilo,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrogeno en el que un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, comprendiendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_9 y R_{10} idénticos o diferentes representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alk-O-alk o hidroxialquilo en el cual R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado con 3 a 10 eslabones, comprendiendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxialquilo, Ar, Het, -CH₂Ar, -CH₂Het o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

R_{12} representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxialquilo, -alk-COOalk, -alk-CONR₇R₈, -alk-NR₇R₈, alcoxialquilo o alquilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno,

O bien R_{11} y R_{12} forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un ciclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar representa un radical fenilo o naftilo, estos diferentes radicales que está eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos, alquilo, alcoxi, $-\text{CO-alk}$, ciano, $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$, alquilosulfonilo, $-\text{alk-NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, CF_3 , OCF_3 , SO_2NH_2 , hidroxí, hidroxialquilo o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

Het representa un heterociclo escogido entre benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahydroisoquinolina y tetrahydroquinolina, estos heterociclos que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxí, OCF_3 o CF_3 ,

R_{13} y R_{14} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{13} y R_{14} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{15} y R_{16} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{15} y R_{16} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Los isómeros ópticos de estos compuestos y sus sales junto con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables,

Con excepción del compuesto para el cual R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-N(R_4)SO_2R_6$ para el cual R_4 representa un radical fenilo y R_6 representa un radical metilo.

9 – Compuesto de fórmula (I) según reivindicación 6 en la cual

R_1 representa un radical $-N(R_4)-SO_2R_6$,

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-CONR_7R_8$, hidroxialquilo o $-alk-NR_7R_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CONR_7R_8$ o hidroxialquilo,

R_3 representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-CONR_7R_8$, hidroxialquilo o $-alk-NR_7R_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, tiazolilo y tienilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CONR_7R_8$ o hidroxialquilo,

R_4 representa $-Het$ o Ar ,

R_6 representa un radical hidroxialquilo o alquilo,

R_7 y R_8 idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

Ar representa un radical fenilo o naftilo, estos diferentes radicales que está eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos, alquilo, alcoxi, -CO-alk, ciano, -CONR₁₃R₁₄, -alk-NR₁₅R₁₆, -NR₁₅R₁₆, CF₃, OCF₃, SO₂NH₂, hidroxí o hidroxialquilo,

Het representa un heterociclo escogido entre benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina y tetrahidroquinolina, estos heterociclos que está eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxí, OCF₃ o CF₃.

R_{13} y R_{14} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{13} y R_{14} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{15} y R_{16} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{15} y R_{16} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, que tiene eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

los isómeros ópticos de estos compuestos y sus sales junto con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables,

con excepción del compuesto para el cual R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-N(R_4)SO_2R_6$ para el cual R_4 representa un radical fenilo y R_6 representa un radical metilo.

10 – Compuesto de formula (I) según reivindicación 6 escogida entre los compuestos siguientes:

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(6-cloropirido-2-il)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(6-etilopirido-2-il)-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-quinol-6-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-quinol-5-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-isoquinol-5-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-pirid-3-il-metil-sulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(1oxyde-pirid-3-il)-metilsulfonamida,

N-(1R,2S,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-metilsulfonamida,

N-(1R,2R,4S)-biciclo[2,2,1]hept-2-il-N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(tiazoleo-2-il)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(3-metoxifenilo)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(3-hidroxifenilo)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(3-hidroximetil-fenilo)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]-acetidina-3-il}-N-(metilsulfonilo)-3-aminobenzoate de etilo

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(1-isobutilo-piperido-4-il)-metilsulfonamida,

N-benzilo-N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}amina,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorobenzilo)amina,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorobenzilo)metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(pirid-3-il-metil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-fluoro-fenilo)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorobenzilo)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-3-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-3-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-3-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-4-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-4-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirid-4-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(RS)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidina-5-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

(R)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidina-5-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

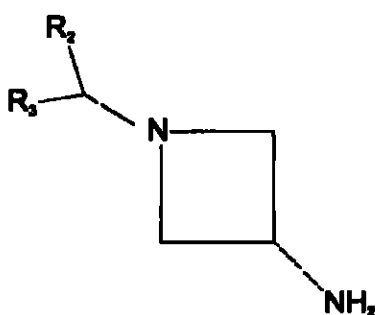
(S)-N-{1-[(4-clorofenil)-pirimidina-5-il-metil]-acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida,

N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]acetidina-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-bencilosulfonamido,

Sus isómeros ópticos y sus sales junto con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables.

11 – La N-{1[bis(4-clorofenil)metil]acetidin-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida, sus isómeros ópticos y sus sales junto con un ácido mineral u orgánico farmacéuticamente aceptables.

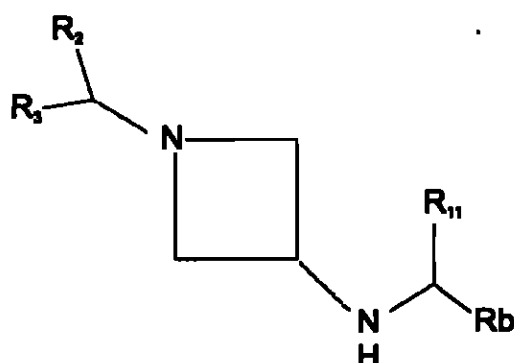
12 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)R_5$ en el cual R_5 es un átomo de hidrógeno, R_4 es un radical $-CR_{11}R_{12}-Ar$ o $-CR_{11}R_{12}-Het$ y R_{12} es un átomo de hidrógeno caracterizado en que se hace reaccionar un derivado $Rb-COR_{11}$ para el cual R_{11} tiene los mismos significados que en la reivindicación 6 con un derivado de formula:



Rb representa radical Ar o Het , R_2 , R_3 , R_{11} Ar y Het tienen los mismos significados que en la reivindicación 6, se separa el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

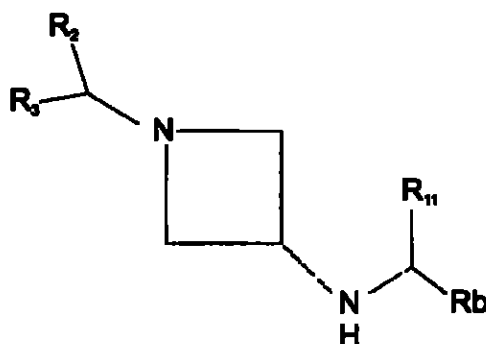
13 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)-CO-R_5$ en el cual R_4 es

un radical $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{-Het}$ o $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{-Ar}$ y R_{12} es un átomo de hidrógeno caracterizado en que se hace reaccionar un derivado Hal-COR_5 con un derivado de formula:



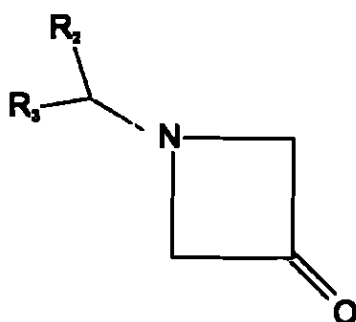
Hal representa un átomo de halógeno Rb representa un radical Ar o Het y R_2 , R_3 , R_5 , R_{11} , Ar y Het tiene los mismos significados que en la reivindicación 6, se separa el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

14 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_4)\text{-SO}_2\text{R}_6$ en el cual R_4 es un radical $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{-Ar}$ o $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{-Het}$ y R_{12} es un átomo de hidrógeno caracterizado en que se hace reaccionar un derivado $\text{Hal-SO}_2\text{R}_6$ con un derivado de formula:



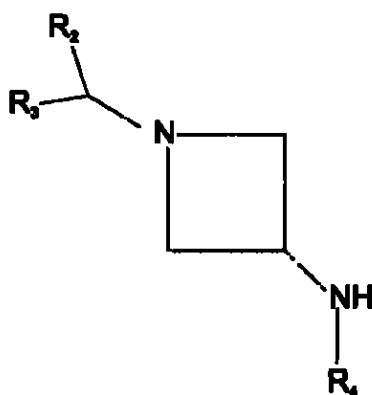
R_2 , R_3 , R_{11} , tienen los mismos significados que en la reivindicación 6, Hal representa un átomo de halógeno y Rb representa un radical Ar y Het , se separa el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

15 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)R_5$ caracterizado en que se hace reaccionar un derivado $R_5(R_4)NH$ con un derivado de formula:



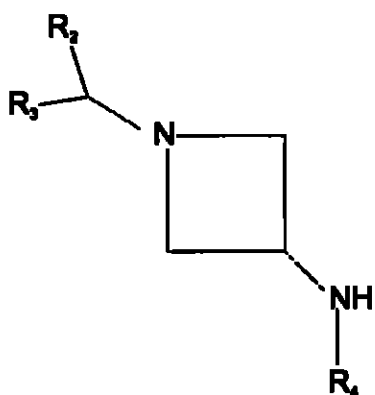
R_2 , R_3 , R_4 , R_5 tienen los mismos significados que en la reivindicación 6, se separa el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

16 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)-SO_2R_6$ caracterizado en que se hace reaccionar un derivado $Hal-SO_2R_6$ con un derivado de formula:



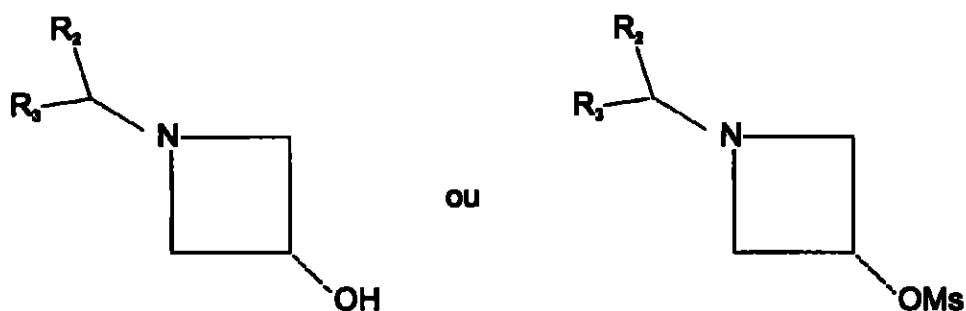
R_2 , R_3 , R_4 y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 6, Hal representa un átomo de halógeno, se separa el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

17 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)COR_5$ caracterizado en que se hace reaccionar un derivado $Hal-COR_6$ con un derivado de formula:



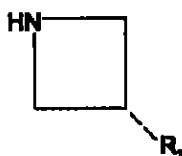
R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los mismos significados que en la reivindicación 6 y Hal representa un átomo de halógeno, se separa el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

18 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)-SO_2-R_6$, R_4 es un radical Het o Ar caracterizado en que se hace reaccionar un derivado $Rd-NH-SO_2-R_6$ con un derivado de formula:



Rd representa un radical Ar o Het, R_2 , R_3 y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 6 y Ms representa un radical metilsulfonilo, se separa el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

19 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $R_2-CHBr-R_3$ caracterizado en que se hace reaccionar con un derivado de formula:



R_1 , R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 6, se aísla el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

20 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)-SO_2-R_6$ en el cual R_4 es un radical piperid-4-ilo sustituido sobre el nitrógeno por un radical alquilo caracterizado en que se alquila un radical $-N(R_4)-SO_2-R_6$ para el cual R_4 es un radical piperid-4-ilo, se separa el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

21 – Procedimiento de preparación de los compuestos de formula (I) según la reivindicación 6 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_4)-SO_2-R_6$ para el cual R_4 es un radical fenilo sustituido por un radical pirrolid-1-ilo caracterizado en que se hace reaccionar la pirrolidina sobre un compuesto de formula (I) correspondiente para el cual R_1 representa un radical $-N(R_4)SO_2R_6$ para el cual R_4 es un radical fenilo sustituido con un átomo de halógeno, se separa el producto y se transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

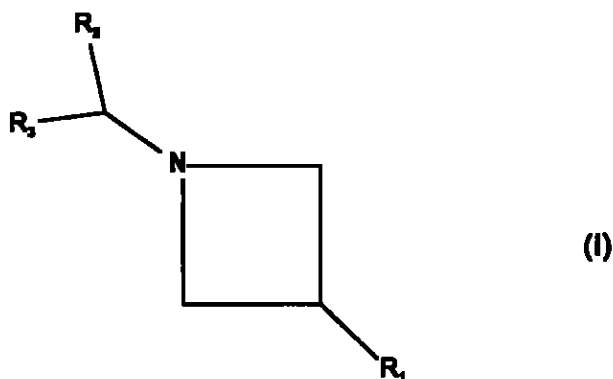
ST 00009

Extranjero

PATENTE DE INVENCION
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN DERIVADOS
DE ACETIDINA, LOS NUEVOS DERIVADOS DE ACETIDINA
Y SU PREPARACION

RESUMEN

El presente invento se refiere a composiciones farmacéuticas que tiene como principio activo al menos un compuesto de formula:



En el cual R_1 representa un radical $-N(R_4)R_5$, $-N(R_4)-CO-R_5$, $-N(R_4)-SO_2R_6$ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, los nuevos derivados de formula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y su preparación.

COLO 12457-841-002-7

MRE-52



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

213

Expediente No		02077722	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones:			

CAVELIER
ABOGADOS

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

Arte Final

Aventis Pharma S.A.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02077782 00000000 Folios: 214
Fecha (HH): 2002-05-02 17:08:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HICI 411 PRESENTAC
Resolución: 2002 ATUTOTUM DE MEXICO FOCATAME

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 33.610
FECHA : MAYO 23 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ARBOREOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2894479	23/05/2002	9.928.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	378.000.00
		TOTAL :	\$ 378.000.00

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

Colo 12457-841-002-7

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION [✓]	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 foto gráfica 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 []	INCOMPLETA []	[]

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 2 m-227m-11
 Conmutador 382 08 40
 Fax 350 52 20 e-mail m-227m-11@gov.co
 Bogotá D.C. - Colombia