



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 077727 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02077727 00000000

Folios: 139 5n

Fecha (MD): 2002-09-02 17:15:42

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Recomendación: No se otorga el privilegio de invención

**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: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1- Daniel ACHARD
26 Rue Adrien Tessler,
94320 Thiais,
Francia

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

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

7- Michael MYERS
3 Allée du Prieuré,
78880 Saint Nom La Breteche,
Francia.

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

4- Bruno FILOCHE
9 Avenue de Calture
94000 Cretell,
Francia.

6- Augustin HITTINGER
11 Rue Galleni,
91430 Igny,
Francia.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR 01/00801

Publicación Internacional No. WO 01/64633 A1

Fecha: 1 de marzo de 2001

Fecha: 7 de septiembre de 2001

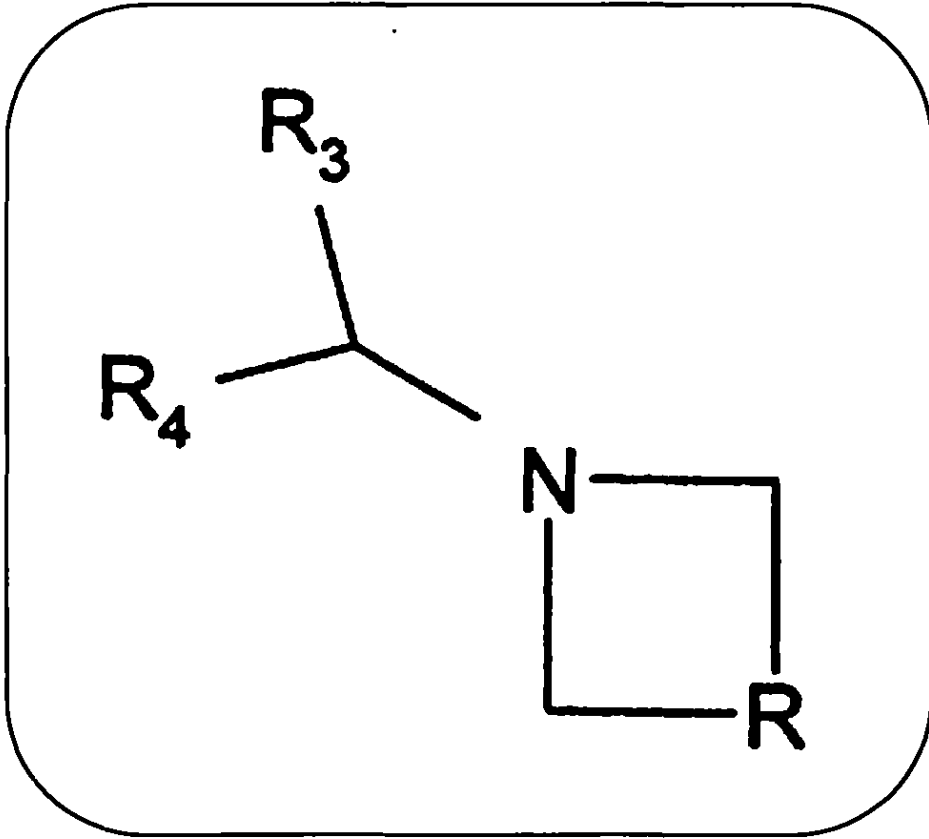
6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CONTENIENDO DERIVADOS
DE 3-AMINO-ACETADINA, LOS NUEVOS DERIVADOS Y SU PREPARACION

7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 205/004 ; A61K31/397</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FR.</u>	(32) Fecha <u>3 de marzo de 2000</u>	(31) Número de Solicitud <u>00/02777</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>02-56.215</u> Fecha: <u>26 de agosto de 2002</u>			
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 acredita 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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR



AVENTIS PHARMA S.A.

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

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO 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, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à Bogotá, 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 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, défensives, 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^r Hugué 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

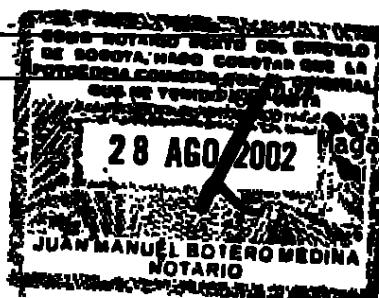
Aventis Pharma S.A.
Fondé de Pouvoir

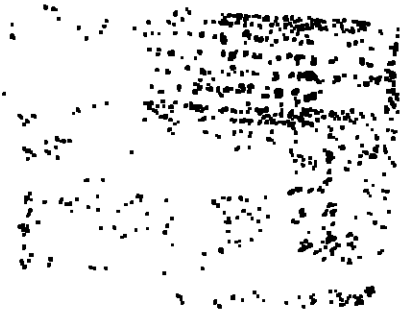
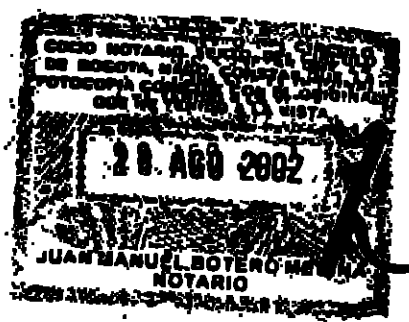
Apposée sur le présent document

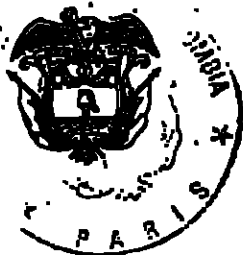
AVENTIS PHARMA S.A.

Firma

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.0)







CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS. FRANCIA

No. 4576
París, Noviembre 30 de 2000

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

CERTIFICA:

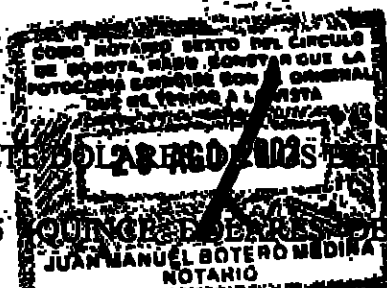
Que el señor Richard REQUENA, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior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

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

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

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


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General



Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).

264/00

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministerial 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
CUIA FIRMADA PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIO CERTO DEL CIRCULO
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

B

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.

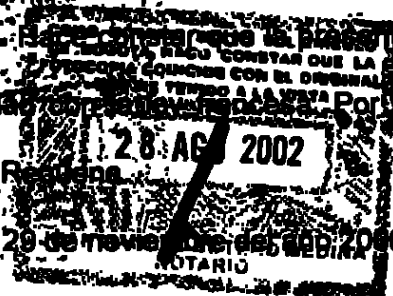
Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

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 constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con el procedimiento establecido. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Riquelme. Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 20 de noviembre del 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.



Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Ministerio No. 2680/91

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía AVENTIS PHARMA S.A. y certifica que la Señora Magali LE PENNEC desempeña el cargo de Apoderada de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). 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.

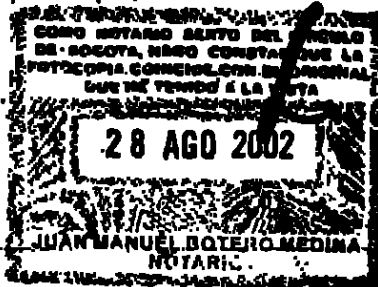
Traducción oficial No. 264/00.

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 Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjencia No. 2480/91



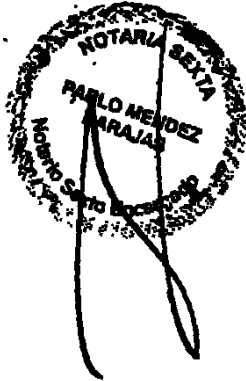
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

Jean Jacques H. Turpin

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

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL NEGRO

2000 DIC 18 15/12/00

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE AGRICULTURA

EXTERIORES

Jean Jacques H. Turpin

495153

CUYA FIRMA SE PRECISE EN EL

DOCUMENTO DE SU FIRMA

LAS FOLIOJES DE



CAVELIER

AB GAD S

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

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

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

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

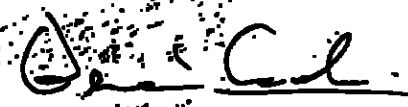
Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN 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.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

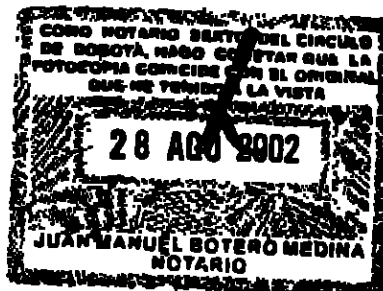
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santa Fe de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000

ABIC: ALI JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente: German
Cavelier y Emilio
Ferrero

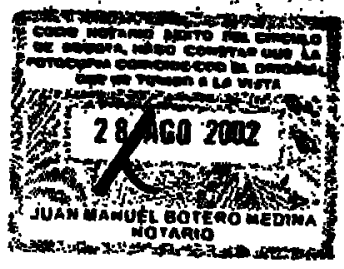
quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 Bta
CC # 458.019.45 a g.

y la(s) Libreta(s) Militar(es), TP # 832
TP # 31.929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(eron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s), y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia..

German Cavelier

Emilio Ferrero



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

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international**



1994 2000 2006 2012 2018 2024 2030 2036 2042 2048 2054 2060 2066 2072 2078 2084 2090 2096 2102 2108 2114 2120 2126 2132 2138 2144 2150 2156 2162 2168 2174 2180 2186 2192 2198 2204 2210 2216 2222 2228 2234 2240 2246 2252 2258 2264 2270 2276 2282 2288 2294 2300 2306 2312 2318 2324 2330 2336 2342 2348 2354 2360 2366 2372 2378 2384 2390 2396 2402 2408 2414 2420 2426 2432 2438 2444 2450 2456 2462 2468 2474 2480 2486 2492 2498 2504 2510 2516 2522 2528 2534 2540 2546 2552 2558 2564 2570 2576 2582 2588 2594 2600 2606 2612 2618 2624 2630 2636 2642 2648 2654 2660 2666 2672 2678 2684 2690 2696 2702 2708 2714 2720 2726 2732 2738 2744 2750 2756 2762 2768 2774 2780 2786 2792 2798 2804 2810 2816 2822 2828 2834 2840 2846 2852 2858 2864 2870 2876 2882 2888 2894 2900 2906 2912 2918 2924 2930 2936 2942 2948 2954 2960 2966 2972 2978 2984 2990 2996 3002 3008 3014 3020 3026 3032 3038 3044 3050 3056 3062 3068 3074 3080 3086 3092 3098 3104 3110 3116 3122 3128 3134 3140 3146 3152 3158 3164 3170 3176 3182 3188 3194 3200 3206 3212 3218 3224 3230 3236 3242 3248 3254 3260 3266 3272 3278 3284 3290 3296 3302 3308 3314 3320 3326 3332 3338 3344 3350 3356 3362 3368 3374 3380 3386 3392 3398 3404 3410 3416 3422 3428 3434 3440 3446 3452 3458 3464 3470 3476 3482 3488 3494 3500 3506 3512 3518 3524 3530 3536 3542 3548 3554 3560 3566 3572 3578 3584 3590 3596 3602 3608 3614 3620 3626 3632 3638 3644 3650 3656 3662 3668 3674 3680 3686 3692 3698 3704 3710 3716 3722 3728 3734 3740 3746 3752 3758 3764 3770 3776 3782 3788 3794 3800 3806 3812 3818 3824 3830 3836 3842 3848 3854 3860 3866 3872 3878 3884 3890 3896 3902 3908 3914 3920 3926 3932 3938 3944 3950 3956 3962 3968 3974 3980 3986 3992 3998 4004 4010 4016 4022 4028 4034 4040 4046 4052 4058 4064 4070 4076 4082 4088 4094 4100 4106 4112 4118 4124 4130 4136 4142 4148 4154 4160 4166 4172 4178 4184 4190 4196 4202 4208 4214 4220 4226 4232 4238 4244 4250 4256 4262 4268 4274 4280 4286 4292 4298 4304 4310 4316 4322 4328 4334 4340 4346 4352 4358 4364 4370 4376 4382 4388 4394 4400 4406 4412 4418 4424 4430 4436 4442 4448 4454 4460 4466 4472 4478 4484 4490 4496 4502 4508 4514 4520 4526 4532 4538 4544 4550 4556 4562 4568 4574 4580 4586 4592 4598 4604 4610 4616 4622 4628 4634 4640 4646 4652 4658 4664 4670 4676 4682 4688 4694 4700 4706 4712 4718 4724 4730 4736 4742 4748 4754 4760 4766 4772 4778 4784 4790 4796 4802 4808 4814 4820 4826 4832 4838 4844 4850 4856 4862 4868 4874 4880 4886 4892 4898 4904 4910 4916 4922 4928 4934 4940 4946 4952 4958 4964 4970 4976 4982 4988 4994 5000

(43) Date de la publication internationale
7 septembre 2001 (07.09.2001)

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/64633 A1

PCT

- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 205/04, 403/12,
401/12, 409/12, A61K 31/397, A61P 25/00
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00601
- (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 :
00/02777 3 mars 2000 (03.03.2000) FR
- (71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
- (72) Inventeurs: ACHARD, Daniel; 26 rue Adrien Tessier, F-94320 Thiais (FR). BOUCHARD, Hervé; 7 Allée de la Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOUQUEREL, Jean; 40 rue de l'Emancipation, F-93700 DRANCY (FR). FILOCHE, Bruno; 9 Avenue de Ceintura, F-94000 Creteil (FR). GRISONI, Serge; 17 rue Babeuf, F-94600 Choisy Le Roi (FR). HITTINGER, Angustin; 11 rue Galliéni, F-91430 Igny (FR). MYERS, Michael; 3 Allée du Prieuré, F-78860 Saint Nom La Breuche (FR).
- (74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20 Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony Cedex (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

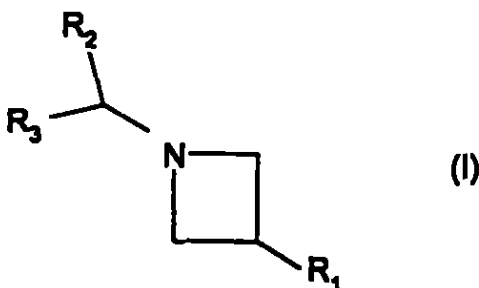
Publiée :

- 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 3-AMINO-AZETIDINE DERIVATIVES, NOVEL DERIVATIVES AND PREPARATION THEREOF

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES DE 3-AMINO-AZETIDINE, LES NOUVEAUX DERIVES ET LEUR PREPARATION



(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions containing as active ingredient a compound of formula (I) wherein: R₁ represents a -NHCOR₄ or -N(R₃)-Y-R₆ radical; Y is CO or SO₂; R₄ represents an -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het substituted by -SO₂-R₁₁ or phenyl substituted by -SO₂-R₁₁; or -alk-SO₂-R₁₁ radical; R₃ represents a hydrogen atom or an alkyl radical; R₆ represents a phenylalkyl radical, Het or Ar; the novel derivatives of formula (I) and their preparation.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant comme ingrédient actif un composé de formule (I) dans laquelle R_1 représente un radical $-NHCOR_4$ ou $-alk-SO_2-R_{11}$, $-alk-SO_2-CH=CH-R_{11}$, Het substitué par $-SO_2-R_{11}$ ou un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R_4 représente un radical (I) et leur préparation.

-N(R₂)-Y-R₄, Y est CO ou SO₂, R₄ représente un radical -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het substitué par -SO₂-R₁₁, ou phényle substitué par -SO₂-R₁₁ ou -alk-SO₂-R₁₁, R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R₄ représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar, les nouveaux dérivés de formule (I) et leur préparation.

WO 01/64633 A1

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire ST 00008	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/ 00601	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 <u>2</u> 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 <u> </u> 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).

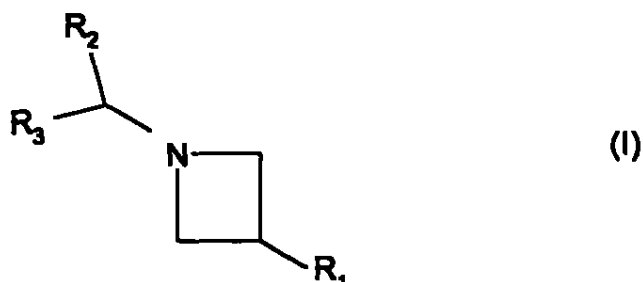
V. Déclaration motivée selon l'article 35.2 quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

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
DE 3-AMINO-AZETIDINE, LES NOUVEAUX DERIVES
ET LEUR PREPARATION**

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques
5 contenant comme ingrédient actif 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 $-N(R_5)-Y-R_6$, Y est SO_2 , R_5 représente un
radical méthyle et R_6 représente un radical phényle 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 $-NHCOR_4$ ou $-N(R_5)-Y-R_6$.

Y est CO ou SO_2 .

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi
parmi phényle, naphtyle et indényle, ces aromatiques étant non substitués ou
20 substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy,
trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CO-alk$, cyano, $-COOH$, $-COOalk$,

-CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-
 5 dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, 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,
 10 -CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R₄ représente un radical -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het substitué par -SO₂-R₁₁ ou phényle substitué par -SO₂-R₁₁ ou -alk-SO₂-R₁₁,

15 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₆ représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

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
 20 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, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou
 25 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, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH₂,

R₁₁ représente un radical alkyle, Ar ou Het,

- 5 Ar représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,
 10 OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

- Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,
 15 alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

- R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à
 20 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle
 25 ou bien R₁₄ et R₁₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi

oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

alk représente un radical alkyle ou alkylène.

- 5 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.

Parmi les radicaux alkyle on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, 10 isopropyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle. Parmi les radicaux alcoxy on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy.

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

- 15 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, 20 pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃.

Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous forme 25 d'énantiomères et de diastéréoisomères. Ces isomères optiques et leurs mélanges font également partie de l'invention.

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

R_1 représente un radical $-N(R_3)-Y-R_6$,

Y est SO_2 ,

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

R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

R_6 représente un radical naphthyle, phénylalkyle, Het ou phényle
 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano,
 $-CO-alk$, $COOalk$, $-CONR_{12}R_{13}$, $-alk-NR_{14}R_{15}$, $-NR_{14}R_{15}$, hydroxy,
 hydroxyalkyle, Het, OCF_3 , CF_3 , $-NH-CO-alk$, $-SO_2NH_2$, $-NH-COOalk$, ou bien
 sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

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 ou 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 chaînon, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou -CO-NH₂,

R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} 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 radicaux alkyle,

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_{14} et R_{15} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont 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 plusieurs alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou -CO-NH₂,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînon et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles

azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : 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, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 .

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

10 R_1 représente un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y est SO_2 ,

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

R_3 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

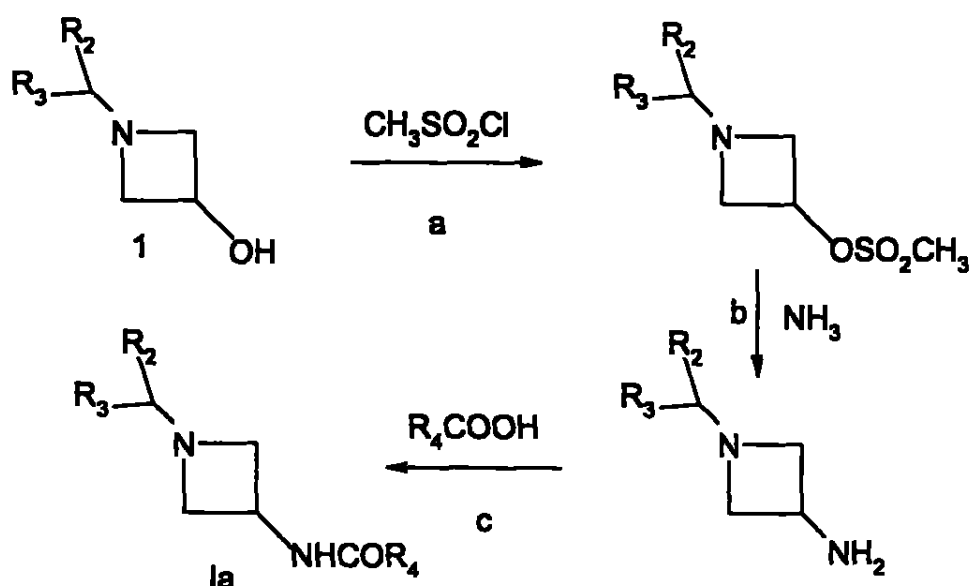
R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

R_6 représente un radical naphthyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hydroxy, hydroxyalkyle, OCF_3 , CF_3 ou $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_{14} et R_{15} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou $-CO-NH_2$,

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, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 .

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-NHCOR_4$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



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

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°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.

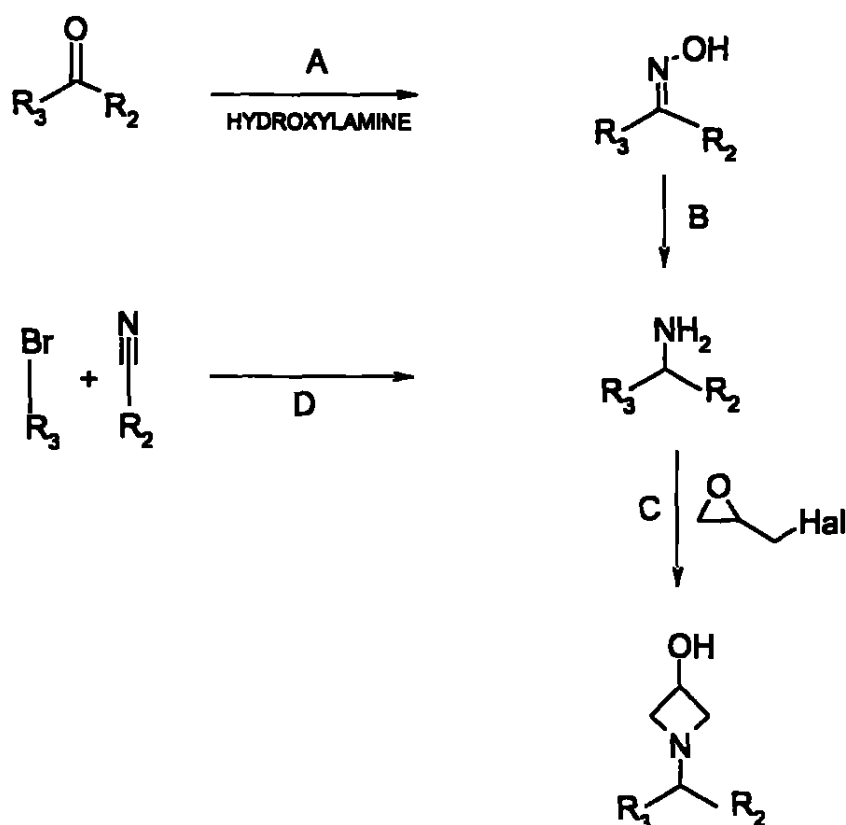
L'étape b s'effectue de préférence, au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

L'étape c s'effectue généralement en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température

d'ébullition du mélange réactionnel. On peut également utiliser un dérivé réactif de l'acide comme un chlorure d'acide, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo[4.3.0]nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Les dérivés R_4COOH sont commerciaux ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Les azétidinols de formule 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 :



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.

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.

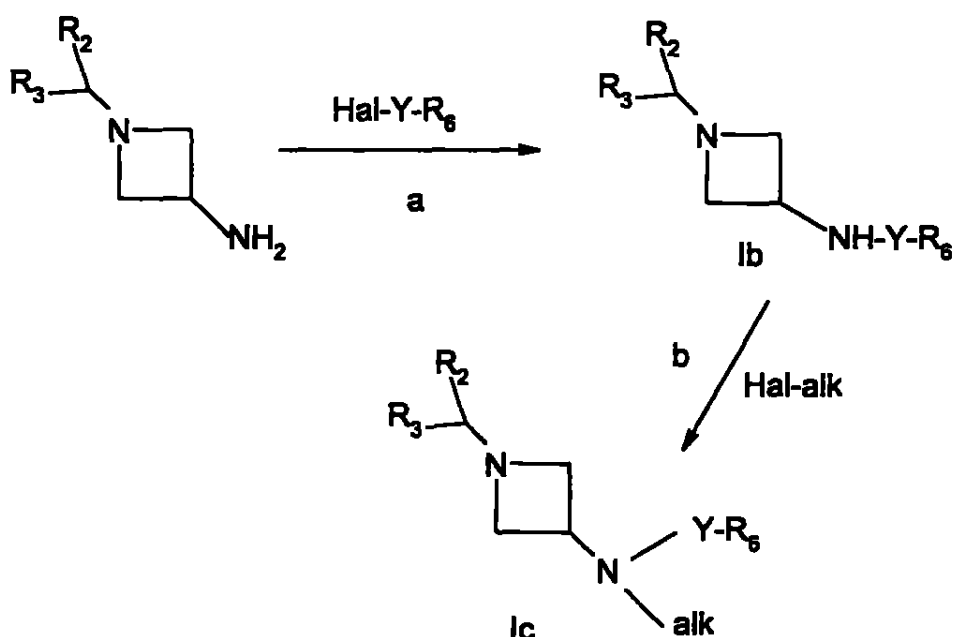
Dans l'étape D, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. Après hydrolyse avec un alcool, l'imine intermédiaire est réduite *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 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

Les dérivés $R_3\text{Br}$ 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); 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 $-N(R_3)-Y-R_6$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules Y , R_2 , R_3 et R_6 ont les mêmes significations que dans la
 5 formule (I), Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome
 d'iode, de chlore ou de 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), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine
 10 (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre $5^\circ C$ et $20^\circ C$.

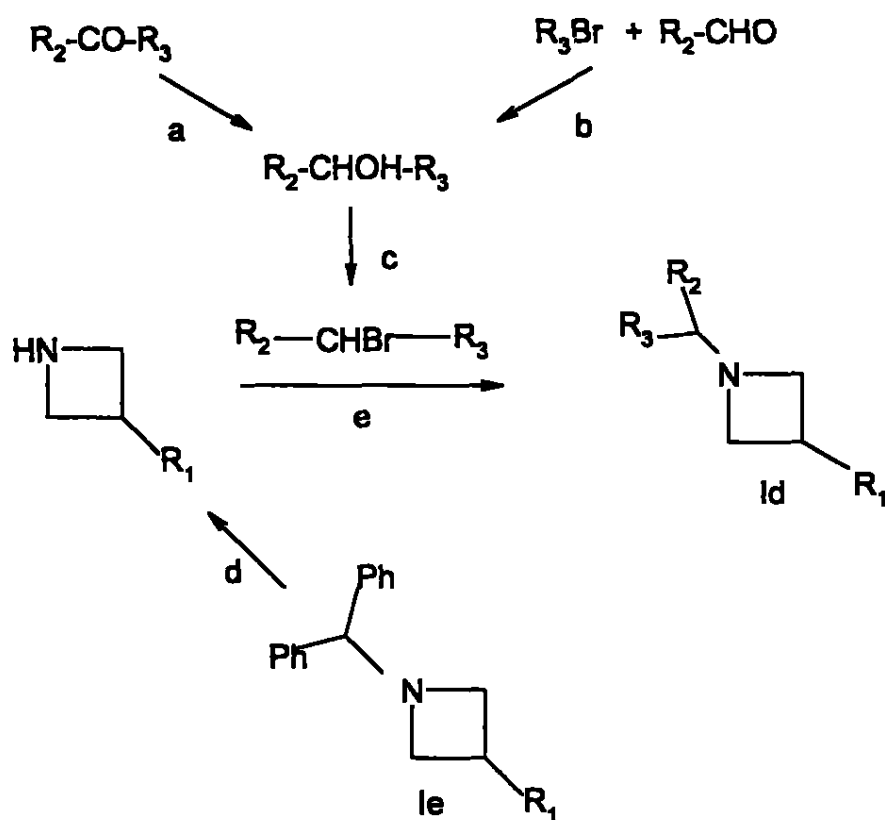
L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le
 tétrahydrofuranne, en présence d'hydruure de sodium, à une température $0^\circ C$
 et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés $Hal-SO_2R_6$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par
 15 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).

Les dérivés Hal-CO-R₆ sont commerciaux ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic
5 Transformations, VCH editor.

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
10 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.

- 5 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
10 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.

- 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
15 et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les dérivés R_3Br et les dérivés R_2-CHO sont commercialisés ou peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

- 20 Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par hydroxy peuvent également être préparés par hydrolyse d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par alcoxy.

Cette hydrolyse s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), au moyen de tribromure de bore, à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical
5 $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par hydroxyalkyle(1C) peuvent également être préparés par action de l'hydrure de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par alcoxycarbonyle.

10 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, au moyen d'hydrure de diisopropylaluminium, à une température comprise entre -50°C et 25°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical
15 $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par pyrrolidinyl-1 peuvent également être préparés par action de pyrrolidine et d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par fluor.

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde, à une température de 90°C.

20 Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de
25 groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium.

Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs utilisables sont décrits par GREENE T.W. et coll., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

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

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

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

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maléate, méthanesulfonate, méthylène-bis-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
5 cannabinoïdes et particulièrement ceux de type CB1. Ce sont des antagonistes du récepteur CB1 et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres touchant au système nerveux central, au système immunitaire, au système cardio-vasculaire ou endocrinien, au système respiratoire, à l'appareil gastrointestinal et aux désordres de la reproduction
10 (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny et Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe et Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux,
15 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
20 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
25 immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme, des troubles de l'appétit (boulimie, anorexie), de l'obésité, des troubles de la mémoire, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme

analgésiques ou potentialisateurs de l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement ou la prévention du transit intestinal.

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

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

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

Dans ce test, la DE_{50} des composés de formule (I) est inférieure ou égale à
15 50 mg/kg.

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

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

20 A une solution de 61,4 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-
amine dans 3 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante et
sous atmosphère d'argon, successivement 69,3 mm³ de triéthylamine et
110 mg de chlorure de thièn-2-yl-sulfonyl. Après 68 heures d'agitation à
température ambiante, le mélange réactionnel est introduit sur une cartouche
25 Bond Elut® SCX (3 cm³/500 mg), en éluant successivement par deux fois

2 cm³ de dichlorométhane, puis deux fois 2 cm³ de solution 1M d'ammoniac dans le méthanol. Les fractions ammoniacales sont jointes et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est dissous dans 5 cm³ de dichlorométhane, lavé avec trois fois 3 cm³ d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 60 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,77 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,40 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,06 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,85 à 5,25 (mf étalé : 1H); 7,06 (t, J = 4,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,58 (mt : 2H)].

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine peut être obtenue de la 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 cm³ 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 permettre l'évaporation de l'ammoniac et enfin concentré sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 500 cm³ d'une solution aqueuse 0,37N d'hydroxyde de sodium et extrait par quatre fois 500 cm³ d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec deux fois 100 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ d'une solution saturée de 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 concrétise en un solide de couleur crème.

Le méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle peut être préparé 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 méthylsulfonyl, 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 d'ester 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl de l'acide méthylsulfonique, 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 2

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 124 mg de chlorure de 4-méthoxyphénylsulfonyl, on obtient 12 mg de N-{1-[bis(4-

chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,70 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,85 (s : 3H); 3,94 (mt : 1H); 4,18 (s : 1H); 4,83 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 6,94
5 (d large, $J = 9$ Hz : 2H); 7,22 (s : 8H); 7,75 (d large, $J = 9$ Hz : 2H)].

Exemple 3

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 140 mg de chlorure de 4-acétamidophénylsulfonyl, on obtient 13 mg de N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)phényl]acétamide sous
10 forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,26 (s : 3H); 2,74 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,39 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,92 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 7,32 (mt : 8H); 7,49 (s large : 1H); 7,68 (d large, $J = 9$ Hz : 2H); 7,81 (d large, $J = 9$ Hz : 2H)].

15 Exemple 4

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 114 mg de chlorure de 4-méthylphénylsulfonyl, on obtient 19 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthylphénylsulfonamide sous forme d'une laque incolore [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) :
20 2,42 (s : 3H); 2,71 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,36 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 4,81 (d, $J = 9,5$ Hz : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 10H); 7,71 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H)].

Exemple 5

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 142 mg
25 de chlorure de 3,4-diméthoxyphénylsulfonyl, on obtient 10 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide

sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,72 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 3,37 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); de 3,85 à 4,00 (mt : 1H); 3,91 (s : 3H); 3,93 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 4,84 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,29 (d, $J = 2$ Hz : 1H); 7,43 (dd, $J = 8,5$ et 2 Hz : 1H)].

Exemple 6

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 117 mg de chlorure de 3-fluorophénylsulfonyle, on obtient 13,5 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-fluorophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,79 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,43 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 4,05 (mf : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,91 (mf : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H); de 7,50 à 7,65 (mt : 2H); 7,67 (d large, $J = 8$ Hz : 1H)].

Exemple 7

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 147 mg de chlorure de 3,4-dichlorophénylsulfonyle, on obtient 20 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-dichlorophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,77 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,40 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,85 à 5,15 (mf : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 7,65 (dd, $J = 8,5$ et 2 Hz : 1H); 7,93 (d, $J = 2$ Hz : 1H)].

Exemple 8

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 121 mg de chlorure de 3-cyanophénylsulfonyle, on obtient 21 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide sous forme

d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,76 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,39 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,99 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,80 à 5,60 (mf très étalé : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,65 (t, $J = 8$ Hz : 1H); 7,86 (d large, $J = 8$ Hz : 1H); 8,05 (d large, $J = 8$ Hz : 1H); 8,13 (s large : 1H)].

Exemple 9

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 142 mg de chlorure de 2,5-diméthoxyphénylsulfonyl, on obtient 31 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-2,5-diméthoxyphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,73 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,27 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,80 (s : 3H); de 3,85 à 4,00 (mt : 1H); 3,94 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 5,32 (d, $J = 8$ Hz : 1H); 6,94 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 7,05 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,40 (d, $J = 3$ Hz : 1H)].

Exemple 10

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 147 mg de chlorure de 3-trifluorométhylphénylsulfonyl, on obtient 8 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-trifluorométhylphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,79 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,23 (s : 1H); de 4,80 à 5,10 (mf étalé : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,68 (t, $J = 8$ Hz : 1H); 7,87 (d large, $J = 8$ Hz : 1H); 8,05 (d large, $J = 8$ Hz : 1H); 8,15 (s large : 1H)].

Exemple 11

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 136 mg de chlorure de naph-2-yl-sulfonyl, on obtient 20 mg de N-{1-[bis(4-

chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-napht-2-yl-sulfonamide sous forme d'une
laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) :
2,74 (mt : 2H); 3,35 (mt : 2H); 4,02 (mt : 1H); 4,17 (s : 1H); 4,96 (mf : 1H); de
7,10 à 7,30 (mt : 8H); 7,64 (mt : 2H); 7,78 (dd, $J = 7$ et 1,5 Hz : 1H); de 7,90 à
5 8,05 (mt : 3H); 8,41 (s large : 1H)].

Exemple 12

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 136 mg
de chlorure de napht-1-yl-sulfonyle, on obtient 52 mg de N-{1-[bis(4-
chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}napht-1-yl-sulfonamide sous forme d'une
10 meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en
ppm) : 2,63 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,20 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz :
2H); 3,90 (mt : 1H); 4,12 (s : 1H); 5,26 (mf : 1H); 7,16 (mt : 8H); 7,52 (t,
 $J = 8$ Hz : 1H); de 7,55 à 7,75 (mt : 2H); 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H); 8,06 (d, $J =$
8,5 Hz : 1H); 8,23 (dd, $J = 7,5$ et 1 Hz : 1H); 8,64 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H)].

15

Exemple 13

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 128 mg
de chlorure de 3,4-difluorophénylsulfonyle, on obtient 7 mg de N-{1-[bis(4-
chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl]-3,4-difluorophénylsulfonamide sous forme
20 d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en
ppm) : 2,76 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 3,39 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H); 3,98 (mt :
1H); 4,20 (s large : 1H); de 4,85 à 5,25 (mf étalé : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt :
9H); de 7,55 à 7,75 (mt : 2H)].

Exemple 14

25 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 108 mg
de chlorure de 1-méthylimidazol-4-yl-sulfonyle, on obtient 22 mg de N-{1-

[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : 3,22 (mt : 2H); 3,67 (mt : 2H); 3,74 (s : 3H); 4,10 (mt : 1H);
5 4,65 (s large : 1H); 7,27 (mt : 8H); 7,47 (d large, J = 1 Hz : 1H); 7,53 (d large, J = 1Hz : 1H)].

Exemple 15

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 152 mg de chlorure de 4-acétamido-3-chlorophénylsulfonyle, on obtient 69 mg de N-
10 [4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,30 (s : 3H); 2,73 (mt : 2H); 3,38 (mt : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 7,24 (s : 8H); 7,70 (dd, J = 7 et 1,5 Hz : 1H); 7,78 (s large : 1H); 7,86 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 8,61 (d, J = 7
15 Hz : 1H)].

Exemple 16

A une solution de 0,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 25 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous
20 atmosphère d'argon, 0,79 cm³ de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter une solution de 1,2 g de chlorure de pyrid-3-yl-sulfonyle dans 25 cm³ de dichlorométhane, 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 25 cm³ d'eau distillée. La
25 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 0,7 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide, sous forme de meringue de couleur crème, qui concrétise en présence d'isopropanol en une poudre crème fondant à 164°C.

- 5 Le chlorure de pyrid-3-yl-sulfonyle peut être préparé selon la méthode décrite par Breant, P. et coll., Synthesis, 10, 822-4 (1983).

Exemple 17

A une solution de 0,307 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 10 cm³ de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous
10 atmosphère d'argon, 0,214 g de chlorure de 4-fluorophénylsulfonyle et 0,28 cm³ de triéthylamine. Après 16 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est lavé avec 10 cm³ d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant :
15 gradient dichlorométhane/acétate d'éthyle (100/0 à 95/5 en volumes)]. On obtient 0,18 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,74 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 2,39 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,79 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,10
20 à 7,35 (mt : 10H); 7,86 (mt : 2H)].

Exemple 18

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,25 g de chlorure de quinol-8-ylsulfonyle, on obtient 0,36 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide sous forme d'une
25 poudre blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,63 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,16 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,11 (s : 1H); 6,77 (d, J = 8 Hz : 1H); 7,15 (mt : 8H); 7,61 (dd, J = 8 et 4

Hz : 1H); 7,64 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 1H); 8,06 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,30 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,40 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 9,09 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H)].

Exemple 19

5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,14 cm³ de chlorure de phénylsulfonyl, on obtient 0,35 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,75 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,40 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,22 (s :
10 1H); 4,79 (d, J = 10 Hz : 1H); 7,31 (s : 8H); de 7,45 à 7,65 (mt : 3H); 7,87 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Exemple 20

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,21 g de chlorure de (phénylméthyl)sulfonyl, on obtient 0,27 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide sous forme
15 d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,76 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,85 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,23 (s : 2H); 4,46 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,25 à 7,45 (mt : 13H)].

20 Exemple 21

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,42 g de chlorure de 3,5-difluorophénylsulfonyl dans 30 cm³ de dichlorométhane et en lavant la phase organique par deux fois 20 cm³ d'eau distillée. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : gradient
25 dichlorométhane/méthanol (100/0 à 95/5 en volumes)] on obtient 0,1 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide

sous forme d'une poudre jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,77 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); 4,90 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 7,02 (tt, $J = 8,5$ et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,38 (mt : 2H)].

- 5 Le chlorure de 3,5-difluorophénylesulfonyle peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet FR 9615887.

Exemple 22

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 21 mais à partir de 0,21 g de chlorure de pyrid-2-ylsulfonyle et de 0,17 cm^3 de triéthylamine et en lavant
10 la phase organique par deux fois 30 cm^3 d'eau distillée. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : gradient dichlorométhane/méthanol (100/0 à 98/2 en volumes)] on obtient, 0,3 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-2-ylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) :
15 2,78 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 4,12 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 5,30 (d, $J = 9$ Hz : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,47 (ddd, $J = 7,5$ et 5 et 1 Hz : 1H); 7,90 (t dédoublé, $J = 7,5$ et 2 Hz : 1H); 7,98 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 8,65 (d large, $J = 5$ Hz : 1H)].

Le chlorure de pyrid-2-ylsulfonyle peut être préparé selon la méthode décrite
20 par Corey, E. J. et coll., J. Org. Chem. (1989), 54(2), 389-93.

Exemple 23

A 0,24 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)sulfonamide en solution dans 6 cm^3 de diméthylsulfoxyde on ajoute, à température ambiante, 0,104 cm^3 de pyrrolidine, puis le mélange est
25 chauffé 18 heures à 90°C. Le mélange réactionnel est dilué avec 30 cm^3 de dichlorométhane et lavé avec trois fois 30 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 est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient ainsi 50 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl)-phénylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz, CDCl₃ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm); 2,04 (mt : 4H); de 3,20 à 3,35 (mt : 6H); 3,60 (t, J = 8,5 Hz : 2H); 4,14 (mt : 1H); 4,57 (s : 1H); 6,31 (d large, J = 11,5 Hz : 1H); 6,70 (d large, J = 8,5 Hz : 1H); 6,72 (s large : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

10 Exemple 24

A une suspension de 20,5 mg d'hydruure de sodium à 80% dans 10 cm³ de tétrahydrofuranne on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, une solution de 0,26 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide dans 5 cm³ de tétrahydrofuranne. Après 15 heure d'agitation vers 20°C on ajoute 60 mm³ d'iodométhane, puis après 16 heures d'agitation supplémentaires la suspension est additionnée de 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 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 purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]. On obtient ainsi 20 19 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-4-fluorophénylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,69 (s : 3H); 3,02 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,91 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); 25 de 7,15 à 7,35 (mt : 10H); 7,75 (dd, J = 9 et 5 Hz : 2H)].

Exemple 25

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 24 mais à partir de 0,25 g

de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide et de 18 mg d'hydruure de sodium à 80%. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 en volumes)], on obtient 70 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-
5 N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 3,00 à 3,10 (mt : 2H); 3,05 (s : 3H); 3,35 (mt : 2H); 4,27 (s : 1H); 4,93 (mt : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,50 (dd, J = 8,5 et 4 Hz : 1H); 7,62 (dd, J = 8 et 8,5 Hz : 1H); 8,03 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H); 8,22 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H); 8,48 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,98 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H)].

10 Exemple 26

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 24 mais à partir de 0,21 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide, de 17 mg d'hydruure de sodium à 80% et en introduisant l'iodométhane en deux fois à 3 heures d'intervalle. On obtient ainsi 80 mg de N-{1-[bis(4-
15 chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylsulfonamide sous forme de laque blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,70 (s : 3H); 3,03 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,37 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,94 (mt : 1H); 4,28 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); de 7,45 à 7,65 (mt : 3H); 7,74 (d large, J = 8 Hz : 2H)].

20 Exemple 27

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 26 mais à partir de 0,17 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide, de 14 mg d'hydruure de sodium à 80% et en laissant agiter 48 heures à 20°C. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant :
25 dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5 en volumes)], on obtient 120 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-(phénylméthyl)sulfonamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de

R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,81 (s : 3H); 2,88 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); 3,16 (t dédoublé, $J = 7$ et 2 Hz : 2H); de 4,10 à 4,25 (mt : 4H); de 7,20 à 7,40 (mt : 13H)].

Exemple 28

5 A une solution de 0,412 g du dichlorure de l'acide benzène-1,3-disulfonique et de 0,165 cm^3 de triéthylamine dans 20 cm^3 d'acétonitrile, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante une solution de 0,307 g 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 10 cm^3 d'acétonitrile. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, 0,28 cm^3 d'une solution à 20%
10 d'ammoniac est ajoutée et le mélange réactionnel laissé à température ambiante. Après 18 heures, le mélange est filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 35 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,9 bar d'argon avec du dichlorométhane puis un
15 mélange de dichlorométhane + 1% de méthanol puis un mélange de dichlorométhane + 2% de méthanol en volume et en recueillant des fractions de 30 cm^3 , les fractions 23 à 34 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour obtenir 90 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-sulfamoylphénylsulfonamide sous la
20 forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,78 (t large, $J = 7$ Hz : 2H); 3,35 (t large, $J = 7$ Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,24 (s : 1H); 5,27 (mf : 2H); 5,61 (mf : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,67 (t, $J = 8$ Hz : 1H); 8,04 (d large, $J = 8$ Hz : 1H); 8,12 (d large, $J = 8$ Hz : 1H); 8,49 (s large : 1H)].

25 Exemple 29

A une solution de 80,1 mg d'acide benzènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide sous

atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 23°C, sont ajoutés 0,031 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre. Après 17 heures à une

5 température voisine de 23°C, le mélange réactionnel est chargé sur une cartouche SPE de 3 cm³ contenant 1 g de phase SCX préconditionnée avec du méthanol. Après lavages avec 2 fois 5 cm³ de méthanol, puis 4 cm³ de méthanol ammoniacal 0,1N, le produit attendu est élué avec 4 cm³ de méthanol ammoniacal 1N. La fraction contenant le produit attendu est

10 évaporée sous flux d'air à une température voisine de 45°C, puis séchée sous pression réduite (1 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi le 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,96 (mt : 2H); 3,51 (mt : 2H); 4,00 (s : 2H); 4,34 (mf : 1H);

15 4,48 (mt : 1H); 7,10 (mf : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H); 7,57 (t, J = 8 Hz : 2H); 7,70 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,90 (d, J = 8 Hz : 2H)].

Exemple 30

A une solution de 85,7 mg d'acide toluènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide sous

20 atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 23°C, sont ajoutés 0,031 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre. Après 17 heures à une température voisine de 23°C, le mélange réactionnel est chargé sur une

25 cartouche SPE de 3 cm³ contenant 1 g de phase SCX préconditionnée avec du méthanol. Après lavages avec 2 fois 5 cm³ de méthanol, puis 4 cm³ de méthanol ammoniacal 0,1N, le produit attendu est élué avec 4 cm³ de méthanol ammoniacal 1N. La fraction contenant le produit attendu est

évaporée sous flux d'air à une température voisine de 45°C, puis séchée sous pression réduite (1 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide sous forme d'une laque jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,85 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 3,07 (s : 3H); 3,48 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 4,24 (s : 1H); 4,49 (mt : 1H); 7,19 (d large, $J = 6 \text{ Hz}$: 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 8,40 (s : 1H)].

Exemple 31

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 30, à partir de 85,7 mg d'acide 3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxylique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide, 0,031 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le (3-chloro-4-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme d'une laque jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,44 (s : 3H); 2,96 (mf : 2H); 3,52 (mf : 2H); 3,98 (s : 2H); 4,35 (mf : 1H); 4,49 (mt : 1H); de 7,00 à 7,30 (mf étalé : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 10H); 7,76 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 2H)].

Exemple 32

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 30, à partir de 96,1 mg d'acide 3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-propionique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide, 0,031 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-

propionamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,64 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 2,88 (mf : 2H); 3,33 (t, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 3,49 (mf : 2H); 4,29 (mf : 1H); 4,48 (mt : 1H); de 5,90 à 6,15 (mf étalé : 1H); 6,41 (d, $J = 12 \text{ Hz}$: 1H); 7,17 (d, $J = 12 \text{ Hz}$: 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,41 (mt : 3H); 7,64 (mt : 2H)].

Exemple 33

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 58,5 mg d'acide 4-méthylsulfonyl-benzoïque, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide, 0,0302 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthylsulfonyl-benzamide sous forme d'une cristaux blanc [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 3,03 (mt : 2H); 3,09 (s : 3H); 3,61 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 2H); 4,35 (s : 1H); 4,73 (mt : 1H); 6,55 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,96 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 2H); 8,03 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 2H)].

Exemple 34

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 58,5 mg d'acide 3-phénylsulfonyl-propionique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide, 0,0302 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide sous forme d'une laque [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,71 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$: 2H); 2,86 (mt : 2H); de 3,40 à 3,55 (mt : 4H); 4,26 (s : 1H);

47

4,45 (mt : 1H); 6,22 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,59 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,69 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,93 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Exemple 35

- 5 En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 60,2 mg d'acide 5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxylique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide, 0,0302 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 3,03 (mt : 2H); 3,21 (s : 3H); 3,57 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 2H); 4,34 (s : 1H); 4,67 (mt : 1H); 6,40 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,20 à 15 7,35 (mt : 8H); 7,48 (d, J = 4 Hz : 1H); 7,67 (d, J = 4 Hz : 1H)].

Exemple 36

- En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 71,9 mg d'acide 5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxylique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide, 20 0,0302 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme d'une poudre blanche 25 [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,47 (s : 3H); 2,97 (mt : 2H); 3,14 (s : 3H); 3,57 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 2H); 4,32 (s : 1H); 4,65 (mt : 1H); 5,69 (dd, J = 18 et 1 Hz : 1H); 5,77 (dd, J = 12 et 1 Hz : 1H); 6,30 (d large, J =

7,5 Hz : 1H); 6,96 (dd, J = 18 et 12 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 37

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 62,6 mg d'acide 3-méthylsulfonylméthyl-benzoïque, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole
 5 en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide, 0,0302 cm³ de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 . mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et 3 cm³ de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-(1-[bis(4-
 10 chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl)-amide sous forme d'aiguilles blanches [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6 avec ajout de CDCl₃, δ en ppm) : 2,84 (s : 3H); 3,02 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,48 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,38 (s : 3H); 4,53 (mt : 1H); 7,21 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,34 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,40 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 7,53 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,84 (d large, J = 7,5 Hz :
 15 1H); 7,89 (s large : 1H); 8,54 (d, J = 7 Hz : 1H)].

Exemple 38

Le (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzènesulfonamide peut être obtenu de la façon suivante : A un mélange de 0,3 g de bromhydrate de (RS)-3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine et
 20 de 0,28 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-3,5-difluoro-benzènesulfonamide dans 20 cm³ d'acétonitrile on ajoute 0,46 g de carbonate de potassium et 41 mg de iodure de potassium puis on chauffe le mélange à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on élimine les matières insolubles par filtration puis on concentre à sec sous pression
 25 réduite. Le résidu obtenu est repris avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 2 fois 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium en présence de noir animal, filtrée sur Célite, puis concentrée à

sec sous pression réduite. On obtient 230 mg d'un solide orange qui est dissout dans un mélange cyclohexane – acétate d'éthyle (mélange 50 – 50 en volumes) et purifié par chromatographie sous pression sur une cartouche de 10 g de silice avec le même mélange éluant, avec un débit de 6
5 cm³/minute. Les fractions 22 à 56 sont rassemblées, concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 100 mg de (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une meringue jaune pâle fondant à 70°C [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,81 (mt : 2H); 3,42 (mt : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,29
10 (s : 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,01 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,22 (dd, J = 8 et 5 Hz : 1H); 7,28 (mt : 4H); 7,36 (mt : 2H); 7,62 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,48 (dd, J = 5 et 1 Hz : 1H); 8,59 (d, J = 1 Hz : 1H)].

La (RS)-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
15 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 (RS)-3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine (Rf=75/90, 254nm, Plaques de Silice, référence 1.05719, Merck
20 KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne).

Le chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-3,5-difluoro-benzenesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : Dans un hydrogénateur de 2000 cm³, une solution de 7,5 g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-3,5-difluoro-benzenesulfonamide dans un mélange de 10 cm³ d'acide chlorhydrique
25 concentré (36% en poids), de 1,7 cm³ d'acide acétique et de 500 cm³ de méthanol est hydrogénée en présence de 4,21 g d'hydroxyde de palladium sur charbon (20% en poids de catalyseur) sous 1,7 bars d'hydrogène pendant environ 20 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration sur un lit de célite

puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est battu avec 100 cm³ d'éther diisopropylique pendant environ 16 heures à une température voisine de 20°C. La suspension est filtrée, et le résidu solide est de nouveau battu avec 100 cm³ d'éther diéthylique à une température voisine
5 de 20°C. Après filtration, la pâte obtenue est séchée sous pression réduite à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 5,52 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une poudre blanche.

Le N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-3,5-difluoro-benzenesulfonamide peut être
10 préparé de la manière suivante : A une suspension de 5 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-ylamine dans 80 cm³ de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 5,1 g de chlorure de 3,5-difluoro-benzenesulfonyle puis 4,2 cm³ de triéthylamine. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 50 cm³ d'eau. La
15 phase organique décantée est lavée avec 2 fois 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 8,99 g d'une huile jaune qui cristallise peu à peu. 4,5 g de ce produit est purifié par chromatographie sous pression sur 500 g de silice Amicon (diamètre des particules de 0,020 à 0,045 mm) en éluant avec un mélange
20 méthanol – dichlorométhane (1 – 99 en volumes). Les fractions contenant le produit recherché sont rassemblées et concentrées à sec sous pression réduite pour fournir 3,58 g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une poudre beige. La quantité restante de l'huile jaune précédente est purifiée dans les mêmes conditions et fournit 3,92
25 g de N-(1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une poudre beige.

La 1-benzhydryl-azétidin-3-ylamine peut être préparée comme décrit dans J. Antibiot., 39(9), 1243-1256, 1986.

Le chlorure de 3,5-difluoro-benzenesulfonyle peut être préparé comme décrit dans le brevet : FR2757509.

Exemple 39

Le (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide peut être obtenu en opérant comme pour la
5 préparation du (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyridin-3-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide : à partir de 0,64 g de bromhydrate de (RS)-5-[bromo-(4-chloro-phényl)-méthyl]-pyrimidine, de 0,5 g de chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-3,5-difluoro-benzenesulfonamide dans 20 cm³ d'acétonitrile, de
10 1,213 g de carbonate de potassium et de 379 mg de iodure de potassium, on obtient ainsi 71 mg de (RS)-N-{1-[(4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthyl]-azétidin-3-yl}-3,5-difluoro-benzenesulfonamide sous forme d'une meringue
jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,83 (mt : 2H); 3,46 (mt : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,30 (s : 1H); 5,00 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,04 (tt, J
15 = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 4H); 7,37 (mt : 2H); 8,69 (s : 2H); 9,09 (s : 1H)].

La (RS)-5-[bromo-(4-chloro-phényl)-méthyl]-pyrimidine peut être obtenue en opérant comme pour la préparation de la (RS)-3-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyridine en utilisant comme matière première le (4-chloro-phényl)-
20 pyrimidin-5-yl-méthanol.

Le (4-chloro-phényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol peut être préparé en opérant comme pour le (4-chlorophényl)-pyridin-3-yl-méthanol, à partir de pyrimidin-5-carboxaldéhyde et de bromure de 4-chlorophényl magnésium.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de
25 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
5 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
10 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
15 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
20 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,
25 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
5 que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthyléneglycols.

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
10 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
15 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
20 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
25 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,.

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.

- 5 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

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

EXEMPLE B

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

- Composé de formule (I).....	50 mg
- Lactose.....	104 mg
- Cellulose.....	40 mg

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

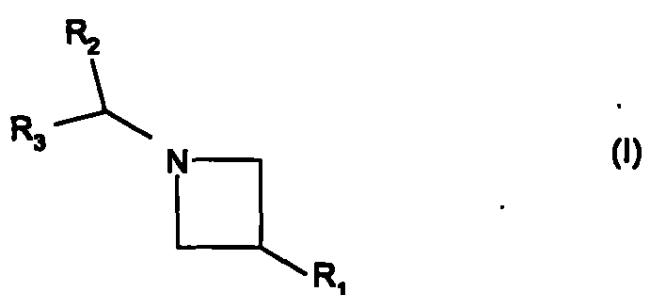
EXEMPLE C

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

- Composé de formule (I)..... 10 mg
- Acide benzoïque..... 80 mg
- Alcool benzylique..... 0,06 ml
- Benzoate de sodium..... 80 mg
- 15 - Ethanol à 95 %..... 0,4 ml
- Hydroxyde de sodium..... 24 mg
- Propylène glycol..... 1,6 ml
- Eau.....q.s.p. 4 ml

REVENDICATIONS

1 - Composition pharmaceutique contenant en tant qu'ingrédient actif un composé de formule :



5 dans laquelle

R₁ représente un radical -NHCOR₄ ou -N(R₅)-Y-R₆.

Y est CO ou SO₂.

R₂ et R₃, 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, -CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou -alk-NR₇R₈; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, pyrimidinyle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, 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-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle,

alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R_4 représente un radical $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$, $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_{11}$, Het substitué par $-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$ ou phényle substitué par $-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$ ou $-\text{alk}-\text{SO}_2-\text{R}_{11}$,

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

R_6 représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

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
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 radical alkyle, $-\text{COOalk}$, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$ ou
15 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, $-\text{COalk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CO}-\text{NHalk}$,
20 $-\text{CS}-\text{NHalk}$, oxo, hydroxyalkyle, $-\text{alk}-\text{O}-\text{alk}$ ou $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

R_{11} représente un radical alkyle, Ar ou Het,

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, $-\text{CO}-\text{alk}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$,
25 alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, $-\text{alk}-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, $-\text{O}-\text{alk}-\text{NH}-\text{cycloalkyle}$,

OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

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,

un isomère optique d'un tel composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composition selon la revendication 1 pour laquelle dans le composé de formule (I) Het est choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyl, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃.

3 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle

R₁ représente un radical -N(R₅)-Y-R₆,

Y est SO₂,

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

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

trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

R_9 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

R_8 représente un radical naphthyle, phénylalkyle, Het ou phényle
 5 éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, $-\text{CO-alk}$, COOalk , $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, OCF_3 , CF_3 , $-\text{NH-CO-alk}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-COOalk}$, ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

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, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou 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
 20 et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou $-\text{CO-NH}_2$,

R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
 radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} 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 radicaux alkyle,

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_{14} et R_{15} 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, oxo, hydroxyalkyle ou $-CO-NH_2$,

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, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : 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, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 ,

un isomère optique d'un tel composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle

R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$,

Y est SO_2 ,

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou hydroxyalkyle;

soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

R_3 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle; soit
5 un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

10 R_6 représente un radical naphthyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, $-NR_{14}R_{15}$, hydroxy, hydroxyalkyle, OCF_3 , CF_3 ou $-SO_2NH_2$, ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène

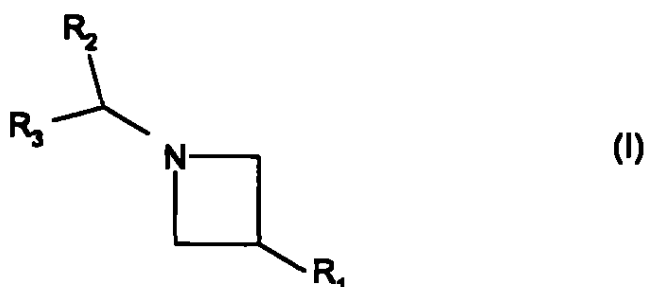
R_{14} et R_{15} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un
15 radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_{14} et R_{15} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
20 oxo, hydroxyalkyle ou $-CO-NH_2$,

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, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles
25 azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène,

quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 ,

- 5 un isomère optique d'un tel composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 - Composés de formule :



dans laquelle

- 10 R_1 représente un radical $-\text{NHCOR}_4$ ou $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y est CO ou SO_2 ,

- 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, $-\text{CO-alk}$, cyano, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{CO-NH-NR}_9\text{R}_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, ou $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényl, pyrimidinyle, furyl, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyl, pyridyl, quinolyle,
- 15
- 20

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-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, 5 alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R₄ représente un radical -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het substitué par -SO₂-R₁₁ ou phényle substitué par -SO₂-R₁₁ ou -alk-SO₂-R₁₁.

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

10 R₆ représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

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 15 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, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R₉ et R₁₀ forment ensemble avec l'atome d'azote 20 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,

25 R₁₁ représente un radical alkyle, Ar ou Het,

Ar représente un radical phényle, naphthyle ou indényle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅,
 5 alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi
 10 oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote
 15 auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
 20 radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ 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
 25 plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

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,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

- 5 à l'exception du composé pour lequel pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y est SO_2 , R_5 représente un radical méthyle et R_6 représente un radical phényle.

- 6 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lequel Het est choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃ pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y est SO_2 , R_5 représente un radical méthyle et R_6 représente un radical phényle.

7 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 dans laquelle

R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$,

- 20 Y est SO_2 ,

- 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, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényl, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy,

trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle 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 pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

10 R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

R_6 représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, $-\text{CO-alk}$, COOalk , $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, OCF_3 , CF_3 , $-\text{NH-CO-alk}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-COOalk}$, ou bien
15 sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène,

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
20 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 ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
25 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, oxo ou -CO-NH₂,

R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ 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 radicaux alkyle,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un
10 radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R₁₄ et R₁₅ 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, oxo,
15 hydroxyalkyle ou -CO-NH₂,

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, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles
20 azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline
25 et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF₃ ou CF₃,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

à l'exception du composé pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y est SO_2 , R_5 représente un radical méthyle et R_6 représente un radical phényle.

8 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 dans laquelle

5 R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$,

Y est SO_2 ,

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces
10 hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

R_3 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle et pyrimidyle, ces
15 hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

R_6 représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, - $NR_{14}R_{15}$, hydroxy, hydroxyalkyle, OCF_3 , CF_3 ou $-SO_2NH_2$, ou bien sur 2
20 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène

R_{14} et R_{15} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_{14} et R_{15} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
25 hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons,

contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, oxo, hydroxyalkyle ou $-CO-NH_2$.

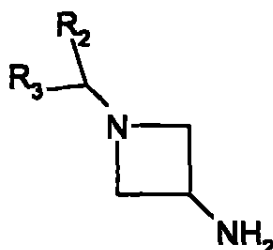
Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés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

benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 .

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

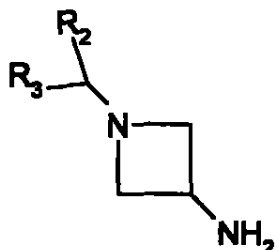
à l'exception du composé pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y est SO_2 , R_5 représente un radical méthyle et R_6 représente un radical phényle.

9 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R_1 représente un radical $-NHCOR_4$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide R_4COOH pour lequel R_4 a les mêmes significations que dans la revendication 5 avec un dérivé de formule :



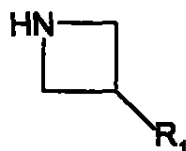
dans laquelle R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 5, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 10 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



- 10 dans laquelle R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 5 avec un dérivé $Hal-Y-R_6$ pour lequel Y et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 5 et Hal représente un atome d'halogène, suivi éventuellement d'un dérivé Hal-alk, Hal représente un atome d'halogène et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) pour obtenir les composés pour lesquels R_5 est alkyle, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 15 11 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé $R_2-CHBr-R_3$ pour lequel R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 5, avec un dérivé de formule :



dans laquelle R_1 a les mêmes significations que dans la revendication 5, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par hydroxy caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par alcoxy, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par hydroxyalkyle(1C) caractérisé en ce que l'on fait réagir l'hydruire de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par alcoxycarbonyle, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par pyrrolidinyl-1 caractérisé en ce que l'on fait réagit de la pyrrolidine avec un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par fluor, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

ST 00008
Etranger

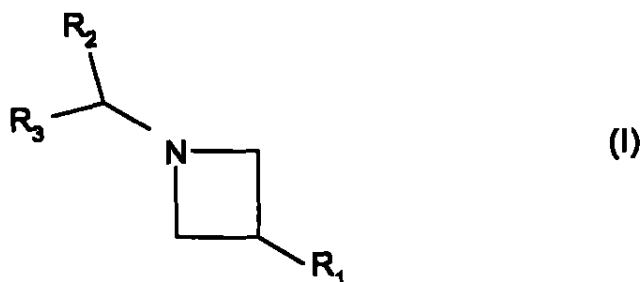
BREVET D'INVENTION

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES
DE 3-AMINO-AZETIDINE, LES NOUVEAUX DERIVES
ET LEUR PREPARATION

AVENTIS PHARMA S.A.

ABREGE

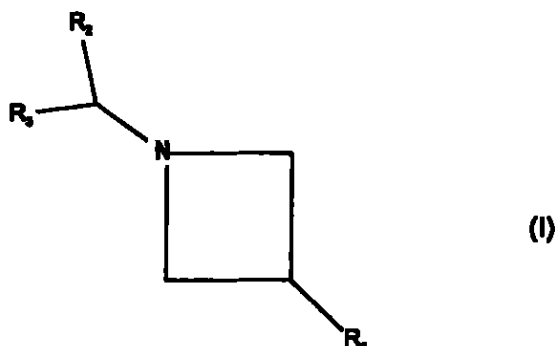
La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques contenant comme ingrédient actif un composé de formule :



dans laquelle R_1 représente un radical $-NHCOR_4$ ou $-N(R_5)-Y-R_6$, Y est CO ou SO_2 , R_4 représente un radical $-alk-SO_2-R_{11}$, $-alk-SO_2-CH=CH-R_{11}$, Het substitué par $-SO_2-R_{11}$ ou phényle substitué par $-SO_2-R_{11}$ ou $-alk-SO_2-R_{11}$, R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R_6 représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar, les nouveaux dérivés de formule (I) et leur préparation.

**COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CONTENIENDO DERIVADOS
DE 3-AMINO-ACETADINA, LOS NUEVOS DERIVADOS
Y SU PREPARACION**

La presente invención se refiere a componentes farmacéuticos que contienen como principio activo al menos un componente de la fórmula:



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

El componente de fórmula (I) para el cual R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y es SO_2 , R_5 representa un radical metilo y R_6 representa un radical fenilo, que se encuentra descrito como intermediario de síntesis en la patente WO99/01451. Los otros componentes y sus sales farmacéuticamente aceptables son nuevos y como tales hacen parte del invento.

En la fórmula (I)

R_1 representa un radical $-NHCOR_4$ o $-N(R_5)-Y-R_6$,

Y es CO o SO_2 .

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

R_4 representa un radical $-alquil-SO_2-R_{11}$, $-alquil-SO_2-CH=CH-R_{11}$, Het sustituido por $-SO_2-R_{11}$ o fenilo sustituido por $-SO_2-R_{11}$ o $-alquil-SO_2-R_{11}$,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_6 representa un radical feniloalquilo, Het o Ar,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo donde R_7 y R_8 forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o biciclico saturado teniendo de 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo,

R_9 y R_{10} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno donde un radical alquilo, -COOalquil, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alquil-O-alquil, hidroxialquilo donde R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado teniendo de 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, -COalquil, -COOalquil, -CO-NHalquil, -CS-NHalquil, oxo, hidroxialquilo, -alquil-O-alquil o -CO-NH₂,

R_{11} representa un radical alquilo, Ar o Het,

Ar representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos radicales siendo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, -CO-alquil, -COOH, -COOalquil, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, -alquil-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alquilotioalquilo, formilo, hidroxil, hidroxialquilo, Het, -O-alquil-NH-cicloalquilo, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alquil, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalquil, Het 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 que contiene uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y azote eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxil, OCF₃ o CF₃, los heterociclos azotados encontrándose bajo su forma N-oxidada,

R_{12} y R_{13} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo donde R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de azote 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 azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{14} y R_{15} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno donde R_{14} y R_{15} un radical alquilo, -COOalquil, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, -alquil-O-alquil, hidroxialquilo donde R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de azote 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 azote y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, -COalquil, -COOalquil, -CO-Nhalquil, -CS-Nhalquil, oxo, hidroxialquilo, -alquil-O-alquil, CO-NH₂.

alquil representa un radical alquilo o alquilileno.

En las definiciones precedentes y las que siguen, excepto mención contraria, los radicales y porciones alquilo y alquilileno 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 pueden 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 pueden citar los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

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

Entre los heterociclos representados por Het, se pueden citar los heterociclos siguientes: benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, cinolina, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirazol, pirol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, triazol, furano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estos heterociclos siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxicarbonilo, oxo, hidroxil, OCF_3 o CF_3 .

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

De forma preferencial, los componentes de fórmula (I) son aquellos para los cuales

R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y es SO_2 ,

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 $-\text{alquil}-\text{NR}_7\text{R}_8$; 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, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alquil}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, 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, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alquil}-\text{NR}_7\text{R}_8$; 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, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alquil-NR}_9\text{R}_{10}$, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo o hidroxialquilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R_6 representa un radical naftilo, feniloalquilo, Het o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, $-\text{CO-alquil}$, COOalquil , $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{alquil-NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hidroxí, hidroxialquilo, Het, OCF_3 , CF_3 , $-\text{NH-CO-alquil}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-COOalquil}$, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo donde R_7 y R_8 forman junto con el átomo de azote 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 azote y siendo 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 o hidroxialquilo donde R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de azote 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 azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, oxo o $-\text{CO-NH}_2$,

R_{12} y R_{13} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo donde R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre uno o varios radicales alquilo,

R_{14} y R_{15} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno donde un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o donde R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, oxo, hidroxialquilo o $-\text{CO}-\text{NH}_2$.

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 azote eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxilo, los heterociclos azotados encontrándose eventualmente bajo su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo escogido entre los heterociclos siguientes: benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, piról, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina y tetrahidroquinolina, estos heterociclos siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 .

Más preferenciales aun, los componentes de fórmula (I) son escogidos entre los componentes siguientes:

R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y es SO_2 ,

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o hidroxialquilo; o bien un heteroaromático escogido entre

los ciclos piridilo y pirimidilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₃ representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

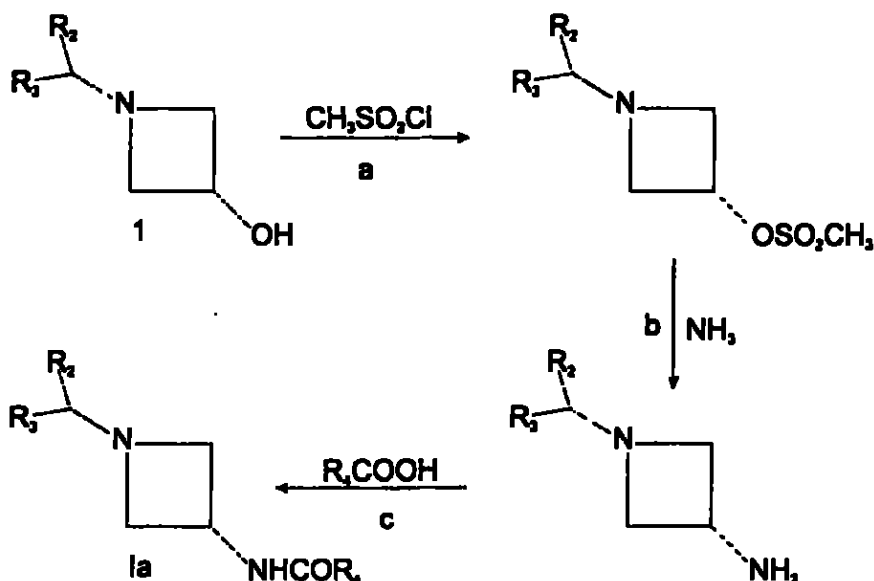
R₆ representa un radical naftilo, feniloalquilo, Het o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, -NR₁₄R₁₅, hidroxilo, hidroxialquilo, OCF₃, CF₃ o -SO₂NH₂, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno.

R₁₄ y R₁₅ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno donde un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R₁₄ y R₁₅ forman junto con el átomo de azote al cual están unidos un heterociclo mono o biciclico saturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

Het representa un heterociclo mono o biciclico insaturado o saturado, con 3 a 10 eslabones e incluyendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y azote eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxycarbonilo, oxo, hidroxilo, los heterociclos azotados encontrándose eventualmente bajo su forma N-oxidada y, de preferencia, Het representa un heterociclo escogido entre los heterociclos siguientes: benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinolina, pirol, piridina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furane,

tetrahidroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estos heterociclos siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 .

Los componentes de fórmula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-\text{NHCOR}_4$ pueden ser preparados según el esquema reaccional siguiente:



En estas fórmulas R_2 , R_3 , R_4 tienen los mismos significados que en la fórmula (I),

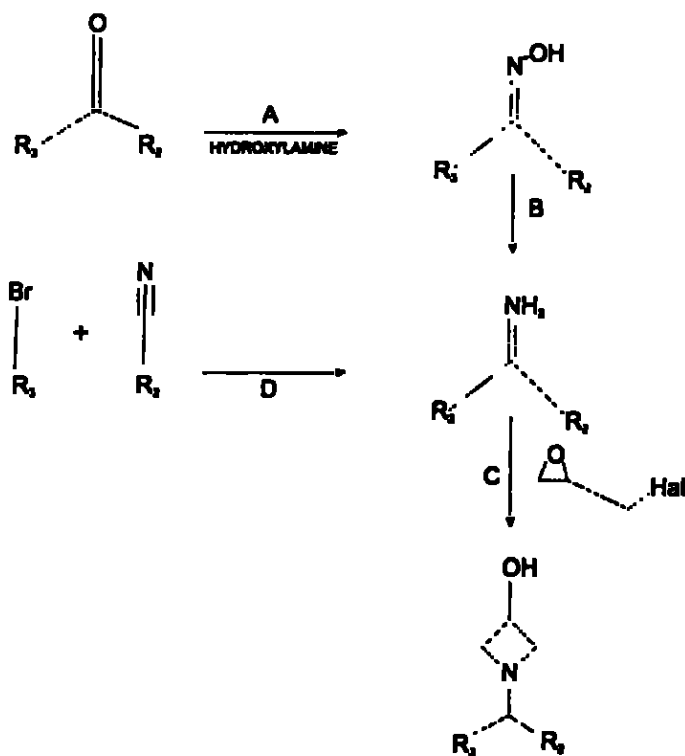
La etapa a se efectúa generalmente dentro de un solvente inerte como el tetrahidrofurano, el dioxano, un solvente clorado (diclorometano, cloroformo por ejemplo), a una temperatura comprendida entre 15 y 30 °C, en presencia de una base como una trialkiloamina (triethylamina, dipropyletiloamina por ejemplo)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

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

La etapa c se efectúa generalmente en presencia de un agente de condensación utilizado en química peptídica como un carbodiimida (por ejemplo el 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida, el N, N'-diciclohexilcarbodiimida) o el N,N'-diimidazol carbonilo, en un solvente inerte como el éter (tetrahidrofurano, dioxano por ejemplo), una amida (dimetiloformamida) o un solvente clorado (cloruro de metileno, dicloro-1,2 etano, cloroformo por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional. También se puede utilizar un derivado reactivo de ácido como un cloruro de ácido, eventualmente en presencia de un aceptador de ácido como una base orgánica azotada (trialquilamina, piridina, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0]undecene-7 o diaza-1,5 bicíclico[4.3.0]nonana-5 por ejemplo), en un solvente como el citado anteriormente, o una mezcla de estos solventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla reaccional.

Los derivados R₄-COOH son comercializados o pueden ser obtenidos según métodos descritos por ejemplo por R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Los acetidinalos de fórmula 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 reaccional siguiente:



En las fórmulas R_2 y R_3 tienen las mismas significaciones que en la fórmula (I) y Hal representa un átomo de cloro o de bromo.

En la etapa A, se opera preferentemente en un solvente inerte como puede ser un alcohol alifático 1-4C (etanol, metanol por ejemplo), eventualmente en presencia de un hidróxido de metal alcalino, a la temperatura de ebullición del medio reaccional.

En la etapa B, la reducción se efectúa generalmente, por medio de hidruro de litio y de aluminio, en tetrahidrofurano a la temperatura de ebullición del medio reaccional.

En la etapa C, se opera preferentemente en un solvente inerte como puede ser un alcohol alifático 1-4C (etanol, metanol por ejemplo), en presencia de hidrogeno carbonato de sodio, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio reaccional.

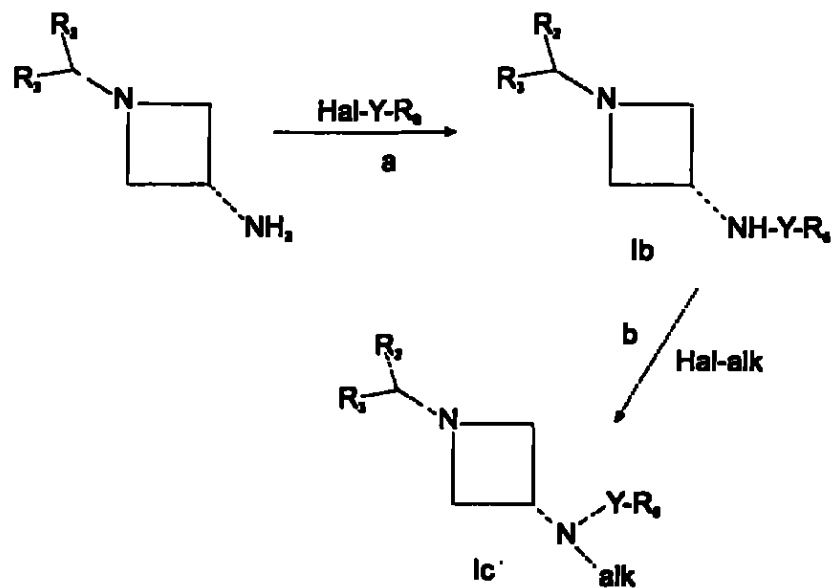
En la etapa D se opera según el método descrito por GRISAR M y coll. en J. Med. Chem., 885 (1973). Se forma magnesio del derivado de bromo y se hace reaccionar el nitrilo en un éter como el éter etílico, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio reaccional. Luego 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 reaccional.

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); LEMAIRE 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 componentes de la fórmula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-$ R_6 pueden ser preparados según el esquema reaccional siguiente:



En estas fórmulas Y , R_2 , R_3 y R_6 tienen las mismas significaciones que en la fórmula (I), Hal representa un átomo de halógeno y, preferentemente, un átomo de yodo, de cloro o de bromo;

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

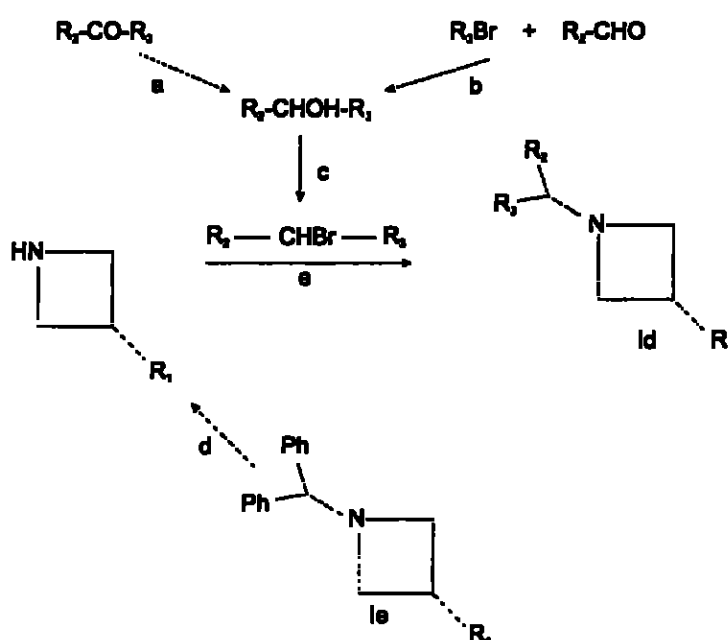
La etapa **b** se efectúa generalmente en un solvente inerte como el tetrahidrofurano, en presencia de hidruro de sodio, a una temperatura entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de ebullición del medio reaccional.

Los derivados $Hal-SO_2R_6$ son comercializados o pueden ser obtenidos por halogenación de ácidos sulfónicos correspondientes, especialmente in situ en presencia

de clorosulfonilolisocianato y alcohol, en un solvente halogenado (diclorometano, cloroformo por ejemplo).

Los derivados Hal-CO-R₃ son comercializados o pueden ser obtenidos preparados según los métodos descritos en R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Los componentes de fórmula (I) pueden igualmente ser preparados según el esquema reaccional siguiente:



En estas fórmulas R₁, R₂ y R₃ tienen los mismos significados que en la fórmula (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 magnesien derivado del bromado y el hecho de 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 reaccional.

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 trifenilofosfina y de tetrabromuro o 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 reaccional.

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 reaccional.

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 componentes de fórmula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ para el cual R_6 es un radical fenilo substituido por hidroxilo pueden igualmente ser preparados por hidrólisis de un componente de fórmula (I) correspondiente para el cual R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el cual R_6 es un radical fenilo substituido por alcoxi.

Esta hidrólisis se efectúa generalmente en un solvente inerte como un solvente clorado (diclorometano, cloroformo por ejemplo), por medio de tribromuro de boro, a una temperatura cercana de 20°C.

Los componentes de la fórmula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ para el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por hidroxialquilo (1C) pueden igualmente ser preparados mediante acción de hidruro de diisobutiloaluminio sobre un componente de fórmula (I) correspondiente para el cual R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ para el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por alcóxicarbonilo.

Esta reacción se realiza generalmente en un solvente inerte como el tolueno, por medio de hidruro de diisopropiloaluminio, a una temperatura comprendida entre -50°C y 25°C .

Los componentes de fórmula (I) para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por pirrolidinilo-1 pueden igualmente ser preparados por acción de pirrolidina y un componente de fórmula (I) correspondiente para el cual R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por fluor.

Esta reacción se realiza preferentemente en un solvente inerte como el dimetilsulfoxido, a una temperatura de 90°C .

Queda entendido para un hombre del oficio versado en la materia que, para accionar los procedimientos según el invento descrito precedentemente, puede ser necesario introducir grupos protectores de funciones amino, hidroxí y carboxi con el fin de evitar reacciones secundarias. Estos grupos son aquellos que permiten ser eliminados sin tocar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amino se pueden citar los carbamates de tert-butilo o de metilo que pueden ser regeneradas por medio de iodotrimetilsilano o de alilo por medio de catalizadores de paladio.

Como ejemplos de grupos protectores de la función hidroxí, se puede citar los trietilosililo, tert-butilodimetilosililo que pueden ser regenerados por medio de fluoruro de tetrabutiloamonio o bien los acetales disimétricos (metoximetilo, tetrahidropiranilo por ejemplo), los oxazoles y los 2-alquilo-1,3-oxazolinós. Otros grupos protectores utilizables son descritos por GREENE T.W. y coll., *Protecting Groups in Organic Síntesis*, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

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

Los enantiómeros de los componentes de fórmula (I) pueden ser obtenidos mediante desdoblamiento de los racémicos 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 componentes de fórmula (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: benzenesulfonato, bromhidrato, clorhidrato, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato yodato, isetionato, maleato, metanosulfonato, metileno-bis-b-oxinafoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato y p-toluenosulfonato.

Los componentes de fórmula (I) presentan propiedades farmacológicas interesantes. Estos componentes 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, Pham. 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).

Así es como estos componentes 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 cráneo, de los ataques de pánico, de neuropatías periféricas, de glaucomas, de migrañas, de la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Alzheimer, de la corea de Huntington, del síndrome de Raynaud, de los temblores, del desorden compulsivo-obsesional, de la demencia senil, de los desordenes tímicos, del síndrome de Tourette, de la diskinesia tardía, de los desordenes bipolares, de cánceres, de desordenes del movimiento inducido por medicamentos, de distonias, de choques endotoxémicos, de choques hemorrágicos, de hipotensión, de insomnio, de enfermedades inmunológicas, de la esclerosis en placa, de vómitos, de asma, de trastornos del apetito (bulimia, anorexia), de la obesidad, de trastornos de la memoria, en el destete de tratamientos crónicos y abusos de alcohol o de medicamentos (opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetamina, fenciclidio, 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 tránsito intestinal.

La afinidad de los componentes de fórmula (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 test, la CI_{50} de los componentes de fórmula (I) es inferior o igual a 1000 nM.

Su actividad antagonística ha sido mostrada por medio del modelo de hipotermia inducida por un antagonista 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 test, la DE_{50} de los componentes de fórmula (I) es inferior o igual a 50mg/kg.

Los componentes de fórmula (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

A una solución de 61,4 mg de 1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 3 cm³ de diclorometano se añade, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, sucesivamente 69,3 mm³ de trietilamina y 110 mg de cloruro de tien-2-ilo-sulfonilo. Luego de 68 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla reaccional es introducida en un cartucho Bond Elut® SCX (3 cm³/500 mg), eluyendo sucesivamente por dos veces 2 cm³ de diclorometano, y dos veces 2 cm³ de solución 1M de amoniaco en el metanol. Las fracciones amoniacaes son unidas y concentradas en seco bajo

presión reducida (2,7 kPa). EL residuo obtenido es disuelto en 5 cm³ de diclorometano, lavado con tres veces 3 cm³ de agua destilada, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene de esta manera 60 mg de N-{1[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-tien-2-ilo-sulfonamida bajo la forma de un merengue blanco de color crema [Espectro de R.M.N. 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,77 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,40 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 4,06 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,85 a 5,25 (mf aplastado : 1H); 7,06 (t, J=4,5 Hz : 1H); de 7,15 a 7,35 (mt : 8 H); 7,58 (mt : 2H)].

La 1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina puede ser obtenida de la manera siguiente: A 27 g de metilosulfonato de 1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo contenidos en un autoclave previamente enfriado a -60°C se añade 400 cm³ de una mezcla de metanol y amoniaco líquido (50/50 en volúmenes). EL medio reaccional es agitado a 60°Cb durante 24 horas, y abandonado al aire libre para permitir la evaporación del amoniaco y finalmente concentrado bajo presión reducida (2,7 kPa). EL residuo es retomado por 500 cm³ de una solución acuosa 0,37N de hidróxido de sodio y extraído por cuatro veces 500 cm³ de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas son lavadas sucesivamente con dos veces 100 cm³ de agua destilada y 100 cm³ de una solución saturada de cloruro de sodio, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas bajo presión reducida (2,7 kPa). 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-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina bajo la forma de un aceite, que concretiza un sólido de color crema.

El metilosulfonato de 1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo puede ser preparado de la siguiente manera: A una solución de 12 g de 1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ol en 200 cm³ de diclorometano, se añade bajo argón en 10 minutos 3,5 cm³ de cloruro de metilosulfonilo, y enfriado a +5°C y se vierte en 10 minutos 3,8 cm³ de piridina. Luego

de 30 minutos de agitación a +5°C y 20 horas a 20°C, la mezcla reaccional es diluida con 100 cm³ de agua y 100 cm³ de diclorometano. La mezcla, es primeramente filtrada y decantada. La fase orgánica es lavada con agua y secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). EL aceite obtenido es cromatografía do sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,063-0200 mm, altura 40 cm, diámetro 3,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bar de argón con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 100 cm³. Las fracciones 4 a 15 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtiene 6,8 g de ester 1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo del ácido metilosulfónico, bajo la forma de un aceite amarillo.

El 1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-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-clorofenilo)metilo]amina y 11,0 cm³ de epiclorohidrina. Se separa 9,0 g de 1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ol.

El clorhidrato de [bis-(4-clorofenilo)metilo]amina puede ser preparado según el método descrito por GRISAR M. y coll., J. Med. Chem., 885 (1973).

Ejemplo 2

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 124 mg de cloruro de 4-metoxifenilosulfonilo se obtiene 12 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-4-metoxifenilosulfonamido bajo la forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,70 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz); 3,35 (t desdoblado, J= 7 y 2Hz : 2H); 3,85 (s : 3H); 3,94 (mt : 1H); 4,18 (s : 1H); 4,83 (d, J=9 Hz

: 1H); 6,94 (d ancho, J=9 Hz : 2H); 7,22 (s : 8H); 7,75 (d ancho, J= 9 Hz : 1H); 6,94 (d ancho, J= 9 Hz : 2H); 7,22 (s : 8H); 7,75 (d ancho, J=9 Hz : 2H)].

Ejemplo 3

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 140 mg de cloruro de 4-acetamidofenilosulfonilo, se obtiene 13 mg de N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}sulfamilo)fenilo]acetamida bajo la forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,26 (s : 3H); 2,74 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,39 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,92 (d, J=9 Hz : 1H); 7,32 (mt : 8H); 7,49 (s ancho : 1H); 7,68 (d ancho, J=9Hz : 2H); 7,81 (d ancho, J=9Hz : 2H)].

Ejemplo 4

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 114 mg de cloruro de 4-metilofenilosulfonilo, se obtiene 19 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-4-metilofenilosulfonamido bajo la forma de una laca incolora [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,42 (s : 3H); 2,71 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,36 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 4,81 (d, J=9,5 Hz : 1H); de 7,15 a 7,40 (mt : 10H); 7,71 (d ancho, J=8,5 Hz : 2H)].

Ejemplo 5

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 142 mg de cloruro de 3,4-dimetoxifenilosulfonilo, se obtiene 10 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-3,4-dimetoxifenilosulfonamido bajo la forma de una laca color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,72 (t ancho, J=7,5 Hz : 2H); 3,37 (t ancho,

J=7,5 Hz : 2H); de 3,85 a 4,00 (mt : 1H); 3,91 (s : 3H); 3,93 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 4,84 (d, J=9 Hz : 1H); 6,90 (d, J=8,5 Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,29 (d, J=2 Hz : 1H); 7,43 (dd, J=8,5 y 2 Hz : 1H)].

Ejemplo 6

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 117 mg de cloruro de 3-fluorofenilosulfonilo, se obtiene 13,5 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-3-fluorofenilosulfonamido bajo la forma de una laca color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,79 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,43 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 4,05 (mf : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,91 (mf : 1H); de 7,20 a 7,40 (mt : 9H); de 7,50 a 7,65 (mt : 2H); 7,67 (d ancho, J=8 Hz : 1H)].

Ejemplo 7

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 147 mg de cloruro de 3,4-diclorofenilosulfonilo, se obtiene 20 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-3,4-diclorofenilosulfonamido bajo la forma de una laca color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,77 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,40 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H), de 4,85 a 5,15 (mf : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H); 7,57 (d, J=8,5 Hz : 1H); 7,65 (dd, J=8,5 y 2 Hz : 1H); 7,93 (d, J=2 Hz : 1H)].

Ejemplo 8

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 121 mg de cloruro de 3-cianofenilosulfonilo, se obtiene 21 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-3-cianofenilosulfonamido bajo la forma de una laca color crema [Espectro de R.M.N 1H

(300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,76 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,39 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,99 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,80 a 5,60 (mf muy estirado : 1H); de 7,15 a 7,35 (mt : 8H); 7,65 (t, J=8 Hz : 1H); 7,86 (d ancho, J= 8 Hz : 1H); 8,05 (d ancho, J=8Hz : 1H); 8,13 (s ancho : 1H)].

Ejemplo 9

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 142 mg de cloruro de 2,5-dimetoxifenilosulfonilo, se obtiene 31 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-2,5-dimetoxifenilosulfonamido bajo la forma de una laca color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,73 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,27 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,80 (s : 3H); de 3,85 a 4,00 (mt : 1H); 3,94 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 5,32 (d, J=8 Hz : 1H); 6,94 (d, J=9 Hz : 1H); 7,05 (dd, J=9 y 3 Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,40 (d, J=3 Hz : 1H)].

Ejemplo 10

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 147 mg de cloruro de 3-trifluorometilofenilosulfonilo, se obtiene 10 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-3- trifluorometilofenilosulfonilo bajo la forma de una laca color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,79 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,41 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,23 (s : 1H); de 4,80 a 5,10 (mf estirado : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H); 7,68 (t, J=8 Hz : 1H); 7,87 (d ancho, J=8 Hz : 1H); 8,05 (d ancho, J=8 Hz : 1H); 8,15 (s ancho : 1H)].

Ejemplo 11

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 136 mg de cloruro de naft-2-ilo-sulfonilo, se obtiene 20 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-naft-2-ilo-sulfonilo bajo la forma de una laca color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,74 (mt : 2H); 3,35 (mt : 2H); 4,02 (mt : 1H); 4,17 (s : 1H); 4,96 (mf : 1H); de 7,10 a 7,30 (mt : 8H); 7,64 (mt : 2H); 7,78 (dd, J=7 y 1,5 Hz : 1H); de 7,90 a 8,05 (mt : 3H); 8,41 (s ancho : 1H)].

Ejemplo 12

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 136 mg de cloruro de naft-1-ilo-sulfonilo, se obtiene 52 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-naft-1-ilo-sulfonilo bajo la forma de una laca color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,63 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,20 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,90 (mt : 1H); 4,12 (s : 1H); 5,26 (mf : 1H); 7,16 (mt : 8H); 7,52 (t, J=8 Hz : 1H); de 7,55 a 7,75 (mt : 2H); 7,95 (d, J=8,5 Hz : 1H); 8,06 (d, J=8,5 Hz : 1H); 8,23 (dd, J=7,5 y 1 Hz : 1H); 8,64 (d, J=8,5 Hz : 1H)].

Ejemplo 13

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 128 mg de cloruro de 3,4-difluorofenilosulfonilo, se obtiene 7 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}3,4-difluorofenilosulfonilo, bajo la forma de una laca color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,76 (t ancho, J=7,5 Hz : 2H); 3,39 (t ancho, J=7,5 Hz

: 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,20 (s ancho : 1H); de 4,85 a 5,25 (mf estirado : 1H); de 7,15 a 7,35 (mt : 9H); de 7,55 a 7,75 (mt : 2H)].

Ejemplo 14

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 108 mg de cloruro de 1-metiloimidazol-4-ilo-sulfonilo, se obtiene 22 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}1-metiloimidazol-4-ilo-sulfonilo, bajo la forma de un merengue color crema [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , con adición de unas gotas de $\text{CD}_3\text{COODd}_4$, δ en ppm); 3,22 (mt : 2H); 3,67 (mt : 2H); 3,74 (s : 3H); 4,10 (mt : 1H); 4,65 (s ancho : 1H); 7,27 (mt : 8H); 7,47 (d ancho, $J=1$ Hz : 1H); 7,53 (d ancho, $H=1$ Hz : 1H)].

Ejemplo 15

Operando según el modo operatorio del ejemplo 1 pero a partir de 152 mg de cloruro de 4-acetamida-3-clorofenilosulfonilo, se obtiene 69 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}4-acetamida-3-clorofenilosulfonilo, bajo la forma de un merengue color crema [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm); 2,30 (s : 3H); 2,73 (mt : 2H); 3,38 (mt : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 7,24 (s : 8H); 7,70 (dd, $J=7$ y 1,5 Hz : 1H); 7,78 (s ancho : 1H); 7,86 (d, $J=1,5$ Hz : 1H); 8,61 (d, $J=7$ Hz : 1H)].

Ejemplo 16

A una solución de 0,7 g de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-iloamina en 25 cm^3 de diclorometano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, $0,79\text{ cm}^3$ de trietilamina. La mezcla es enfriada a 0°C , antes de añadirle una solución de 1,2 g de cloruro de pirida-32-ilo-sulfonilo en 25 cm^3 de diclorometano, y se agita a temperatura

ambiente durante 16 horas. La mezcla reaccional diluida con 50 cm³ de diclorometano, y se lava con dos veces 25 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 (97,5/2,5 en volúmenes)). Se obtiene 0,7 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]azetifina-3-ilo}pirida-3-ilo-sulfonamida, en forma de merengue de color crema, que concretiza en presencia de isopropanol en un polvo crema que funde a 164°C.

El cloruro de pirida-3-ilo-sulfonilo puede ser preparado según el método descrito por Breant, P. Y coll., Síntesis, 10, 822-4 (1983).

Ejemplo 17

A una solución de 0,307 g de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-iloamina en 10 cm³ de diclorometano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, 0,214 g de cloruro de 4-fluorofenilosulfonilo y 0,28 cm³ de trietilamina. Luego de 16 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla reaccional es lavada con 10 cm³ de agua destilada, 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/acetato de etilo (100/0 a 95/5 en volúmenes)] se obtiene 0,18 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-4-fluorofenilosulfonamida bajo la forma de un merengue color crema [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,74 (t ancho, J=7,5 Hz : 2H); 2,39 (t ancho, J=7,5 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,79 (d, J=9 Hz : 1H); de 7,10 a 7,35 (mt : 10H); 7,86 (mt : 2H)].

Ejemplo 18

Operando según el modo operatorio del ejemplo 17 pero a partir de 0,25 g de cloruro de quinol-8-ilosulfonilo, se obtiene 0,36 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}quinol-8-ilosulfonamido, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm); 2,63 (t desdoblado, $J=7$ y 2 Hz : 2H); 3,16 (t desdoblado, $J=7$ y 2 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,11 (s : 1H); 6,77 (d, $J=8$ Hz : 1H); 7,15 (mt : 8H); 7,61 (dd, $J=8$ y 4 Hz : 1H); 7,64 (dd, $J=8$ y 7,5 Hz : 1H); 8,06 (dd, $J=8$ y 1,5 Hz : 1H); 8,30 (dd, $J=8$ y 1,5 Hz : 1H); 8,40 (dd, $J=7,5$ y 1,5 Hz : 1H); 9,09 (dd, $J=4$ y 1,5 Hz : 1H)].

Ejemplo 19

Operando según el modo operatorio del ejemplo 17 pero a partir de 0,14 cm^3 de cloruro de fenilosulfonilo, se obtiene 0,35 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}fenilosulfonilo, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm); 2,75 (t ancho, $J=7,5$ Hz : 2H); 3,40 (t ancho, $J=7,5$ Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,79 (d, $J=10$ Hz : 1H); 7,31 (s : 8H); de 7,45 a 7,65 (mt : 3H); 7,87 (d ancho, $J=7,5$ Hz : 2H)].

Ejemplo 20

Operando según el modo operatorio del ejemplo 17 pero a partir de 0,21 g de cloruro de (fenilometilo)sulfonilo, se obtiene 0,27 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-(fenilometilo)sulfonilo, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm); 2,76 (t desdoblado, $J=7$ y 2 Hz : 2H); 3,41 (t desdoblado, $J=7$ y 2 Hz : 2H); 3,85 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,23 (s : 2H); 4,46 (d, $J=$ Hz : 1H); de 7,25 a 7,45 (mt : 13H)].

Ejemplo 21

Operando según el modo operatorio del ejemplo 17 pero a partir de 0,42 g de cloruro de 3,5-difluorofenilosulfonilo en 30 cm³ de diclorometano y lavando la fase orgánica por dos veces 20 cm³ de agua destilada. Después de purificación por cromatografía-flash sobre gel de silicio (eluyente: gradiente diclorometano/metanol (100/0 a 95/5 en volúmenes)) se obtiene 0,1 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-3,5-difluorofenilosulfonilo, bajo la forma de un polvo amarillo [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,77 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,41 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); 4,90 (d, J=9 Hz : 1H); 7,02 (tt, J=8,5 y 2,5 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H); 7,38 (mt : 2H)].

El cloruro de 3,5-difluorofenilosulfonilo puede ser preparado según el método descrito en la patente FR 9615887.

Ejemplo 22

Operando según el modo operatorio del ejemplo 21 pero a partir de 0,21 g de cloruro de pirida-2-ilosulfonilo y de 0,17 cm³ de tritlamina y lavando la fase orgánica por dos veces 30 cm³ de agua destilada. Después de purificación por cromatografía-flash sobre gel de silicio (eluyente: gradiente diclorometano/metanol (100/0 a 98/2 en volúmenes)) se obtiene 0,3 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo} pirid-2-ilosulfonilo, bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,78 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,35 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 4,12 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 5,30 (d, J=9 Hz : 1H); de 7,15 a 7,35 (mt : 8H); 7,47 (ddd, J=7,5 y 5 y 1 Hz : 1H); 7,90 (t desdoblado, J=7,5 y 2 Hz : 1H); 7,98 (d ancho, J=7,5 Hz : 1H); 8,65 (d ancho, J=5 Hz : 1H)].

El cloruro de pirida-2-ilosulfonilo puede ser preparado según el método descrito por Corey, E. J. y coll., J. Org. Chem. (1989), 54(2), 389-93.

Ejemplo 23

A 0,24 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-(3,5-difluorofenilo)sulfonamida en solución en 6 cm³ de dimetilsulfoxido se añade, a temperatura ambiente, 0,14 cm³ de pirolidina, y se mezcla y calienta 18 horas a 90°C. La mezcla reaccional es diluida con 30 cm³ de diclorometano y lavado tres veces con 30 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 es purificado por cromatografía-flash sobre gel de silicio eluyendo con diclorometano. Se obtiene 50 mg g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-(3-fluoro-5-pirolidina-1-ilo-fenilo)sulfonamida bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N 1H (600 MHz, CDCl₃ con adición de algunas gotas de CD₃COOD d₄, δ en ppm); 2,04 (mt : 4H); de 3,20 a 3,35 (mt : 6H); 3,60 (t, J=8,5 Hz : 2H); 4,14 (mt : 1H); 4,57 (s : 1H); 6,31 (d ancho, J=11,5 Hz : 1H); 6,70 (d ancho, J=8,5 Hz : 1H); 6,72 (s ancho : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H)].

Ejemplo 24

A una solución de 20,5 mg de hidruro de sodio a 80% en 10 cm³ de tetrahidrofurano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, una solución de 0,26 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-4-fluorofenilosulfonamido en 5 cm³ de tetrahidrofurano. Luego de 1 hora de agitación a 20°C se añade 60 mm³ de yodometano, y después de 16 horas de agitación suplementarias se añade a la suspensión 30 cm³ de acetato de etilo y 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 es purificado por cromatografía-flash sobre gel de silicio [eluyente:

ciclohexano(acetato de etilo (90/10 en volúmenes)). Se obtiene 19 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-N-metilo-4-fluorofenilosulfonamido bajo la forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,69 (s : 3H); 3,02 (t desdoblado, J=7 y 2 Hz : 2H); 3,35 (t desdoblado, J=7 y 2Hz : 2H); 3,91 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); de 7,15 a 7,35 (mt : 10H); 7,75 (dd, J=9 y 5 Hz : 2H)].

Ejemplo 25

Operando según el modo operatorio del ejemplo 24 pero a partir de 0,25 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}quinol-8-ilosulfonamida y de 0,18 mg de hidruro de sodio a 80%. Después de purificación por cromatografía-flash sobre gel de silicio (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (80/20 en volúmenes)) se obtiene 70 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-N-metilo-quinol-8-ilosulfonamida [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 3,00 a 3,10 (mt : 2H); 3,05 (s : 3H); 3,35 (mt : 2H); 4,27 (s : 1H); 4,93 (mt : 1H); de 7,15 a 7,35 (mt : 8H); 7,50 (dd, J=8,5 y 4 Hz : 1H); 7,62 (dd, J=8 y 8,5 Hz : 1H); 8,03 (dd, J=8,5 y 1,5 Hz : 1H); 8,22 (dd, J=8,5 y 1,5 Hz : 1H); 8,48 (dd, J=8 y 1,5 Hz : 1H); 8,98 (dd, J=4 y 1,5 Hz : 1H)].

Ejemplo 26

Operando según el modo operatorio del ejemplo 24 pero a partir de 0,21 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}fenilosulfonamido, de 0,17 mg de hidruro de sodio a 80%. E introduciendo el yodometano en dos veces a 3 horas de intervalo. Se obtiene 80 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-N-metilo-fenilosulfonamido bajo forma de laca blanca [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,70 (s : 3H); 3,03 (t ancho, J=7,5 Hz : 2H); 3,37 (t ancho, J=7,5 Hz : 2H); 3,94 (mt : 1H); 4,28 (s : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H); de 7,45 a 7,65 (mt : 3H); 7,74 (d ancho, J=8 Hz : 2H)].

Ejemplo 27

Operando según el modo operatorio del ejemplo 26 pero a partir de 0,17 g de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}(fenilometilo)sulfonamida, de 0,14 mg de hidruro de sodio a 80% y dejando agitar durante 48 horas a 20°C. Luego de purificación por cromatografía-flash sobre gel de silicio (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (95/5 en volúmenes)). Se obtiene 120 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-N-metilo-(fenilometilo)sulfonamida bajo forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm); 2,81 (s : 3H); 2,88 (t desdoblado, $J=7$ y 2 Hz : 2H); 3,16 (t desdoblado, $J=7$ y 2 Hz : 2H); de 4,10 a 4,25 (mt : 4H); de 7,20 a 7,40 (mt : 13H)].

Ejemplo 28

A una solución de 0,412 g de dicloruro del ácido benzenico-1,3-disulfónico y de 0,165 cm^3 de trietilamina en 20 cm^3 de acetonitril, se añade gota a gota, a temperatura ambiente una solución de 0,307 g 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-iloamina en 10 cm^3 de acetonitril. Luego de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se añade 0,28 cm^3 de una solución a 20% de amoníaco y la mezcla reaccional se deja a temperatura ambiente. Luego de 18 horas, la mezcla es filtrada y concentrada en seco bajo presión reducida (2,7 kPa). Luego de cromatografía sobre una columna de gel de silicio (granulometría 0,06-0,200 mm, altura 35 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0,9 bares de argón con diclorometano y una mezcla de diclorometano +1% de metanol y una mezcla de diclorometano + 2% de metanol en volumen y recuperando fracciones de 30 cm^3 , las fracciones 23 a 34 son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida (2,7 kPa) para obtener 90 mg de N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-3-sulfamoilfenilosulfonamido bajo la forma de un sólido

blanco [Espectro de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm); 2,78 (t ancho, $J=7$ Hz : 2H); 3,35 (t ancho, $J=7$ Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,24 (s : 1H); 5,27 (mf : 2H); 5,61 (mf : 1H); de 7,15 a 7,35 (mt : 8H); 7,67 (t, $J=8$ Hz : 1H); 8,04 (d ancho, $J=8$ Hz : 1H); 8,12 (d ancho, $J=8$ Hz : 1H); 8,49 (s ancho : 1H)].

Ejemplo 29

A una solución de 80,1 mg de ácido benzenesulfonilo acético, 27 mg de hidroxibenzotriazol en solución en $0,5\text{ cm}^3$ de dimetiloformamido bajo atmósfera inerte de argón, a una temperatura cercana de 23°C , se añaden $0,031\text{ cm}^3$ de diisopropilocabodilimido, una solución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 5 cm^3 de diclorometano anhidro, y 3 cm^3 de diclorometano anhidro. Luego de 17 horas a una temperatura cercana de los 23°C , la mezcla reaccional es cargada sobre un cartucho SPE de 3 cm^3 conteniendo 1 g de fase SCX preacondicionada con metanol. Luego de lavadas 2 veces con 5 cm^3 de metanol, y con 4 cm^3 de metanol amoniacal 0,1N, el producto esperado es eluido con 4 cm^3 de metanol amoniacal 1N. La fracción conteniendo el producto esperado es evaporada bajo flujo de aire a una temperatura cercana de 45°C , y secada bajo presión reducida (1mbar) a una temperatura cercana de 40°C . Se obtiene de esta forma el 2-benzenesulfonilo-N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-acetamida bajo la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ en ppm); 2,96 (mt : 2H); 3,51 (mt : 2H); 4,00 (s : 2H); 4,34 (mf : 1H); 4,48 (mt : 1H); 7,10 (mf : 1H); de 7,20 a 7,45 (mt : 8H); 7,57 (t, $J=8$ Hz : 2H); 7,70 (t, $J=8$ Hz : 1H); 7,90 (d, $J=8$ Hz : 2H)].

Ejemplo 30

A una solución de 85,7 mg de ácido toluenesulfonilo acético, 27 mg de hidroxibenzotriazol en solución en $0,5\text{ cm}^3$ de dimetiloformamido bajo atmósfera inerte

de argón, a una temperatura cercana de 23°C, se añaden 0,031cm³ de diisopropilocabodilimido, una solución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 5 cm³ de diclorometano anhidro, y 3 cm³ de diclorometano anhidro. Luego de 17 horas a una temperatura cercana de los 23°C, la mezcla reaccional es cargada sobre un cartucho SPE de 3 cm³ conteniendo 1 g de fase SCX preconditionada con metanol. Luego de lavadas 2 veces con 5 cm³ de metanol, y con 4 cm³ de metanol amoniacal 0,1N, el producto esperado es eluido con 4 cm³ de metanol amoniacal 1N. La fracción conteniendo el producto esperado es evaporada bajo flujo de aire a una temperatura cercana de 45°C, y secada bajo presión reducida (1mbar) a una temperatura cercana de 40°C. Se obtiene de esta forma el N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-2-(tolueno-4-sulfonilo)-acetamida bajo la forma de una laca amarilla [Espectro de R.M.N 1H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,85 (t, J=7 Hz : 2H); 3,07 (s : 3H); 3,48 (t, J=7 Hz : 2H); 4,24 (s : 1H); 4,49 (mt : 1H); 7,19 (d ancho, J= 6 Hz : 1H); de 7,20 a 7,40 (mt : 8H); 8,40 (s : 1H)].

Ejemplo 31

Operando según el modo operatorio del ejemplo 30, a partir de una solución de 85,7 mg de ácido 3-cloro-4-metilosulfonilo-tiofeno-2-carboxílico, 27 mg de hidroxibenzotriazol en solución en 0,5 cm³ de dimetiloformamido, 0,031 cm³ de diisopropilocabodilimido, una solución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 5 cm³ de diclorometano anhidro, y 3 cm³ de diclorometano anhidro se obtiene el (3-cloro-4-metilosulfonilo-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-amida bajo la forma de una laca amarilla [Espectro de R.M.N 1H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,44 (s : 3H); 2,96 (mf : 2H); 3,52 (mf : 2H); 3,98 (s : 2H); 4,35 (mf : 1H); 4,49 (mt : 1H); de 7,00 a 7,30 (mf estirado : 1H); de 7,20 a 7,45 (mt : 10H); 7,76 (d, J= 8 Hz : 2H)].

Ejemplo 32

Operando según el modo operatorio del ejemplo 30, a partir de una solución de 96,1 mg de ácido 3-(2-fenilo-etiloenesulfonilo)-propionico, 27 mg de hidroxibenzotriazol en solución en 0,5 cm³ de dimetiloformamido, 0,031 cm³ de diisopropilocabodiimido, una solución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 5 cm³ de diclorometano anhidro, y 3 cm³ de diclorometano anhidro se obtiene el N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-3-(2-fenilo-etiloenesulfonilo)-propionamido bajo la forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N 1H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,64 (t, J=7 Hz : 2H); 2,88 (mf : 2H); 3,33 (t, J=7 Hz : 2H); 3,49 (mf : 2H); 4,29 (mf : 1H); 4,48 (mt : 1H); de 5,90 a 6,15 (mf estirado : 1H); 6,41 (d, J=12 Hz : 1H); 7,17 (d, J=12 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H); 7,41 (mt : 3H); 7,64 (mt : 2H)].

Ejemplo 33

Operando según el modo operatorio del ejemplo 31, a partir de 58,5 mg de ácido 4-metilosulfonilo-benzoico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en solución en 0,5 cm³ de dimetiloformamido, 0,0302 cm³ de diisopropilocabodiimido, una solución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 5 cm³ de diclorometano anhidro, y 3 cm³ de diclorometano anhidro se obtiene el N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-4-metilosulfonilo-benzamido bajo la forma de cristales blancos [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 3,03 (mt : 2H); 3,09 (s : 3H); 3,61 (t ancho, J=7,5 Hz : 2H); 4,35 (s : 1H); 4,73 (mt : 1H); 6,55 (d ancho, J=7,5 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H); 7,96 (d, J=8 Hz : 2H); 8,03 (d, J=8 Hz : 2H)].

Ejemplo 34

Operando según el modo operatorio del ejemplo 31, a partir de 58,5 mg de ácido 3-fenilosulfonilo-propionico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en solución en 0,5 cm³ de

dimetiloformamido, 0,0302 cm³ de diisopropilocabodiimido, una solución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 5 cm³ de diclorometano anhidro, y 3 cm³ de diclorometano anhidro se obtiene el N-{1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-4-metano sulfonilo-benzamido bajo la forma de una laca [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,71 (t, J=7,5 Hz : 2H); 2,86 (mt : 2H); de 3,40 a 3,55 (mt : 4H); 4,26 (s : 1H); 4,45 (mt : 1H); 6,22 (d ancho, J=7,5 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H); 7,59 (t ancho, J=7,5 Hz : 2H); 7,69 (tt, J=7,5 y 1,5 Hz : 1H); 7,93 (d ancho, J=7,5 Hz : 2H)].

Ejemplo 35

Operando según el modo operatorio del ejemplo 31, a partir de 60,2 mg de ácido 5-metilosulfonilo-tiofeno-2-carboxico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en solución en 0,5 cm³ de dimetiloformamido, 0,0302 cm³ de diisopropilocabodiimido, una solución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 5 cm³ de diclorometano anhidro, y 3 cm³ de diclorometano anhidro se obtiene el (5-metilosulfonilo-tiofeno-2-carboxi)-(1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo)-amida bajo la forma de cristales blancos [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 3,03 (mt : 2H); 3,21 (s : 3H); 3,57 (dd, J=8 y 7,5 Hz : 2H); 4,34 (s : 1H); 4,67 (mt : 1H); 6,40 (d ancho, J=7,5 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H); 7,48 (d, J=4 Hz : 1H); 7,67 (d, J=4 Hz : 1H)].

Ejemplo 36

Operando según el modo operatorio del ejemplo 31, a partir de 71,9 mg de ácido 5-metilosulfonilo-3-metilo-4-vinilo-tiofeno-2-carboxilico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en solución en 0,5 cm³ de dimetiloformamido, 0,0302 cm³ de diisopropilocabodiimido, una solución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 5 cm³ de diclorometano anhidro, y 3 cm³ de diclorometano anhidro, se obtiene el (5-

metilosulfonilo-3-metilo-4-vinilo-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-amida bajo la forma de polvo blanco [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,47 (s : 3H); 2,97 (mt : 2H); 3,14 (s : 3H); 3,57 (dd, J=8 y 7,5 Hz : 2H); 4,32 (s : 1H); 4,65 (mt : 1H); 5,69 (dd, J=18 y 1 Hz : 1H); 5,77 (dd, J=12 y 1 Hz : 1H); 6,30 (d ancho, J=7,5 Hz : 1H); 6,96 (dd, J=18 y 12 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 8H)].

Ejemplo 37

Operando según el modo operatorio del ejemplo 31, a partir de 62,6 mg de ácido 3-metilosulfonilo-benzoico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en solución en 0,5 cm³ de dimetiloformamida, 0,0302 cm³ de diisopropillocabodiimida, una solución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo-amina en 5 cm³ de diclorometano anhidro, y 3 cm³ de diclorometano anhidro, se obtiene el (5-metilosulfonilo-3-metilo-4-vinilo-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenilo)metilo]acetidina-3-ilo}-amida bajo la forma de agujas blancas [Espectro de R.M.N 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm); 2,84 (s : 3H); 3,02 (t ancho, J=7 Hz : 2H); 3,48 (t; J= Hz : 2H); 4,38 (s : 3H); 4,53 (mt : 1H); 7,21 (d, J=8 Hz : 4H); 7,34 (d, J=8 Hz : 4H); 7,40 (t, J=7,5 Hz : 1H); 7,53 (d ancho, J=7,5 Hz : 1H); 7,84 (d ancho, J=7,5 Hz : 1H); 7,89 (s ancho : 1H); 8,54 (d, J=7 Hz : 1H)].

Ejemplo 38

El (RS)-N-{1-[(4-clorofenilo)-piridina-3-ilo-metilo]-acetidina-3-ilo}-3,5-difluorobenzenesulfona-mida puede ser obtenido de la siguiente manera: A una mezcla de aproximadamente 0,3 mg de bromhidrato de (RS)-3-[bromo-(4-clorofenilo)-metilo]-piridina y de 0,28 g de clorhidrato de N-acetidina-3-ilo- 3,5-difluoro-benzesulofonamida en 20 cm³ de acetonitril, se añade 0,46 g de carbonato de potasio y 41 mg de yoduro de potasio y se calienta la mezcla a un reflujo durante 4 horas. Luego de enfriarse hasta llegar a una temperatura cercana a 20°C, se eliminan las materias insolubles por

filtración y se concentra en seco bajo presión reducida. El residuo obtenido es retomado con 100 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica es lavada 2 veces con 50 cm³ de agua, secada sobre sulfato de magnesio en presencia de negro animal, filtrado sobre celito, y concentrado en seco bajo presión reducida. Se obtiene 230 mg de un sólido naranja que es disuelto en una mezcla ciclohexano-acetato de etilo (mezcla 50-50 en volúmenes), y purificada por cromatografía bajo presión sobre un cartucho de 10 g de silicio con la misma mezcla eluyente, con un expendio de 6 cm³/minuto. Las fracciones 22 a 56 son reunidas, concentradas en seco bajo presión reducida. Se obtiene de esta manera 100 mg de (RS)-N-{1-[(4-clorofenilo)-pirimidina-3-ilo-metilo]-acetidina-3-ilo}-3,5-difluoro-benzenesulfonamida bajo la forma de un merengue amarillo pálido que se derrite a 70°C [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,81 (mt : 2H); 3,42 (mt : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,29 (s : 1H); 5,43 (d, J=9 Hz : 1H); 7,01 (tt, J=9 y 2,5 Hz : 1H); 7,22 (dd, J=8 y 5 Hz : 1H); 7,28 (mt : 4H); 7,36 (mt : 2H); 7,62 (d ancho, J=8 Hz : 1H); 8,48 (dd, J=5 y 1 Hz : 1H); 8,59 (d, J=1 Hz : 1H)].

La (RS)-3-[bromo-(4-clorofenilo)-metilo]piridina es obtenida de la siguiente manera: A 1,5 g de (4-clorofenilo)-piridina-3-ilo-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 enfriada a 20°C, concentrada en seco a 40°C bajo 2,7 kPa llevando a 1,53 g de (RS)-3-[bromo-(4-clorofenilo)-metilo]-piridina (R_f=75/90, 254 nm, placas de silicio, referencia 1.05719, Merck KgaA, 64271 Darmstadt, Alemania).

El clorhidrato de N-acetidina-3-ilo-3,5-difluoro-benzenesulfonamida puede ser preparado de la siguiente manera: En un hidrogenador de 2000 cm³, una solución de 7,5 g de N-(1-benzhidrido-acetidina-3-ilo)-3,5-difluoro-benzenesulfonamida en una mezcla de 10 cm³ de ácido clorhídrico concentrado (36% en peso), de 1,7 cm³ de ácido acético y de 500 cm³ de metanol es hidrogenado en presencia de 4,21 g de hidróxido

de paladio sobre carbón (20% en peso de catalizador) bajo 1,7 bares de hidrógeno durante aproximadamente 20 horas. El catalizador es eliminado por filtración en una cama de celito y el resultado de la filtración es concentrado en seco bajo presión reducida. El residuo obtenido es batido con 100 cm³ de éter diisopropílico durante aproximadamente 16 horas a una temperatura cercana de 20°C. La suspensión es filtrada, el residuo sólido es nuevamente batido con 100 cm³ de éter di etílico a una temperatura cercana de 20°C. Luego de filtración, la masa obtenida es secada bajo presión reducida a una temperatura cercana a 40°C. Se obtiene de esta manera 5,52 g de clorhidrato de N-acetidina-3-ilo-3,5-difluoro-benzenesulfonamida bajo la forma de un polvo blanco.

El N-(1-benzhidrilo-acetidina-3-ilo)-3,5-difluoro-benzenesulfonamida puede ser obtenido operando de la siguiente manera: A una suspensión de 5 g 1-benzhidrilo-acetidina-3-iloamina en 80 cm³ de diclorometano, a una temperatura cercana de 20°C, se añade sucesivamente 5,1 g de cloruro de 3,5-difluoro-benzenesulfonilo y 4,2 cm³ de trietiloamina. Luego de 20 horas de agitación a una temperatura cercana de 20°C, se añade 50 cm³ de agua. La fase orgánica decantada es lavada 2 veces con 50 cm³ de agua, secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada en seco bajo presión reducida. Se obtiene de esta manera 8,99 g de un aceite amarillo cristalino poco a poco. 4,5 g de este producto es purificado por cromatografía bajo presión sobre 500 g de silicio. Amicon (diámetro de las partículas de 0,020 a 0,045 mm) eluyendo con una mezcla metanol-diclorometano (1-99 en volúmenes). Las fracciones conteniendo el producto buscado son reunidas y concentradas en seco bajo presión reducida para suministrar 3,58 g de N-(1-benzhidrilo-acetidina-3-ilo)-3,5-difluoro-benzenesulfonamida bajo la forma de un polvo beige. La cantidad restante de aceite amarillo precedente es purificada en las mismas condiciones y suministra 3,92 g de N-(1-benzhidrilo-acetidina-3-ilo)-3,5-difluoro-benzenesulfonamida bajo la forma de un polvo beige.

La 1-benzhidrido-acetidina-3-iloamina puede ser preparada tal y como lo describe en J. Antibiot., 39(9), 1243-1256, 1986.

El cloruro de 3,5-difluoro-benzenesulfonilo puede ser preparado tal y como se describe en la patente : FR2757509.

Ejemplo 39

El (RS)-N-{1-[4-clorofenilo]-pirimidina-5-ilo-metilo}-acetidina-3-ilo-3,5-difluoro-benzenesulfonamida puede ser obtenido operando como en la preparación el (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenilo)-piridina-3-ilo-metilo]-acetidina-3-ilo}-3,5-difluoro-benzenesulfonamida: a partir de 0,64 g de bromhidrato de (RS)-5-[bromo-(4-cloro-fenilo)-metilo]-pirimidina, de 0,5 g de clorhidrato de N-acetidina-3-ilo-3,5-difluoro-benzenesulfonamida en 20 cm³ de acetonitril, de 1,213 g de carbonato de potasio y de 379 mg de yoduro de potasio, se obtiene de esta manera 71 mg de (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenilo)-pirimidina-5-ilo-metilo]-acetidina-3-ilo}-3,5-difluoro-benzenosulfonamida bajo la forma de un merengue amarillo [Espectro de R.M.N. 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,83 (mt : 2H); 3,46 (mt : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,30 (s : 1H); 5,00 (d, J=9 Hz : 1H); 7,04 (tt, J=9 y 2,5 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 4H); 7,37 (mt : 2H); 8,69 (s : 2H); 9,09 (s : 1H)].

La (RS)-5-[bromo-(4-cloro-fenilo)-metilo]-pirimidina puede ser obtenida operando como para la preparación de la (RS)-3-[bromo(4-clorofenilo)-metilo]-piridina utilizando como materia prima el (4-cloro-fenilo)-pirimidina-5-ilo-metanol.

El (4-cloro-fenilo)-pirimidina-5-ilo-metanol puede ser preparado operando como para el (4-clorofenilo)-piridina-3-ilo-metanol, a partir de pirimidina-5-carboxialdehido y de bromuro de 4-clorofenilo magnesio.

La 1-benzhidrido-acetidina-3-iloamina puede ser preparada tal y como lo describe en J. Antibiot., 39(9), 1243-1256, 1986.

El cloruro de 3,5-difluoro-benzenesulfonilo puede ser preparado tal y como se describe en la patente : FR2757509.

Ejemplo 39

El (RS)-N-{1-[4-clorofenilo]-pirimidina-5-ilo-metilo}-acetidina-3-ilo}-3,5-difluoro-benzenesulfonamida puede ser obtenido operando como en la preparación el (RS)-N-{1[(4-cloro-fenilo)-piridina-3-ilo-metilo]-acetidina-3-ilo}-3,5-difluoro-benzenesulfonamida: a partir de 0,64 g de bromhidrato de (RS)-5-[bromo-(4-cloro-fenilo)-metilo]-pirimidina, de 0,5 g de clorhidrato de N-acetidina-3-ilo-3,5-difluoro-benzenesulfonamida en 20 cm³ de acetonitril, de 1,213 g de carbonato de potasio y de 379 mg de yoduro de potasio, se obtiene de esta manera 71 mg de (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenilo)-pirimidina-5-ilo-metilo]-acetidina-3-ilo}-3,5-difluoro-benzenosulfonamida bajo la forma de un merengue amarillo [Espectro de R.M.N. 1H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,83 (mt : 2H); 3,46 (mt : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,30 (s : 1H); 5,00 (d, J=9 Hz : 1H); 7,04 (tt, J=9 y 2,5 Hz : 1H); de 7,20 a 7,35 (mt : 4H); 7,37 (mt : 2H); 8,69 (s : 2H); 9,09 (s : 1H)].

La (RS)-5-[bromo-(4-cloro-fenilo)-metilo]-pirimidina puede ser obtenida operando como para la preparación de la (RS)-3-[bromo(4-clorofenilo)-metilo]-piridina utilizando como materia prima el (4-cloro-fenilo)-pirimidina-5-ilo-metanol.

El (4-cloro-fenilo)-pirimidina-5-ilo-metanol puede ser preparado operando como para el (4-clorofenilo)-piridina-3-ilo-metanol, a partir de pirimidina-5-carboxialdehido y de bromuro de 4-clorofenilo magnesio.

Los medicamentos según el invento son constituidos por un componente de fórmula (I), o un isómero o una sal de un componente específico, en estado puro o bajo la forma de una composición en la cual se asocia a todo 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 a uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílicio 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 envuelto (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 sustancias otras que 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 asepticante 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 mantequilla de cacao, glicéridos, semisintéticos o polietilenglicoles.

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

En terapia humana, los componentes según el invento son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de psicosis incluida la esquizofrenia, afectos de ansiedad, depresión, epilepsia, neurodegeneración, desórdenes cerebrales y espino cerebrales, desórdenes cognitivos, trauma craneo, ataques de pánico, neuropatías periféricas, glaucomas, migrañas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, chorea de Huntington, síndrome de Raynaud, temblores, desórdenes compulso-obsesionales, 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, afectos del apetito (bulimia, anorexia), obesidad, afectos de la memoria, afectos del tránsito intestinal, destete a los tratamientos crónicos y abuso de alcohol o de medicamentos (opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetamina, fenciclidio, 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 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, gélulas dosificadas a 50mg de producto activo con la composición siguiente:

-componente de fórmula (I)	50mg
-Celulosa	18mg
-Lactosa	55mg
-Silicio coloidal	1mg
-Carboximetilamidón 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:

-Componente de fórmula (I)	50 mg
----------------------------------	-------

-Lactosa	104 mg
-Celulosa	40mg
-Polividona	10mg
-Carboximetilamidón 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 peliculado	
Terminado a 245mg	

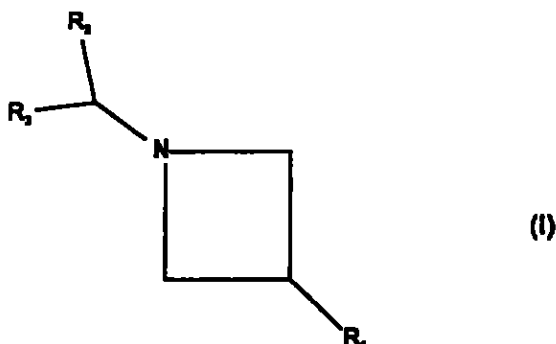
EJEMPLO C

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

-Componente de fórmula (I)	10mg
-Ácido benzoico	80mg
-Ácido benzílico	0,06ml
-Benzoato de sodio	80mg
-Etanol a 95%	0,4ml
-Hidróxido de sodio	24mg
-Propileno glicol	1,6ml
Agua	q.s.p. 4ml

REIVINDICACIONES

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



en la cual

R_1 representa un radical $-NHCOR_4$ o $-N(R_5)-Y-R_6$,

Y es CO o SO_2 ,

R_2 y R_3 idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre el fenilo, naftilo e idenilo, estos aromáticos siendo no sustituidos o sustituidos por uno o varios halógenos, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxil, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CO-alquil, ciano, $-COOH$, $COOalquil$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, alquilsulfanilo, alquilosulfenilo, alquilosulfonilo, alquilosulfaniloalquilo, alquilosulfeniloalquilo, alquilosulfoniloalquilo, hidroxialquilo o $-alquil-NR_7R_8$; o un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolil, benzotienil, benzoxazolil, cromanil, 2,3-dihidrobenzofuril, 2,3-dihidrobenzotienil, pirimidinil, furil, imidazolil, isocromanil, isoquinolil, pirolil, piridil, pirimidil, quinolil, 1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolil, tiazolil y tienil, estos aromáticos pudiendo ser sustituidos o no por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxil, trifluorometil, trifluorometoxi, ciano, $-COOH$, $COOalquil$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, $-CONR_7R_8$, $-alquil-NR_9R_{10}$,

alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, alquilosulfaniloalquilo, alquilosulfiniloalquilo, alquilosulfoniloalquilo o hidroxialquilo,

R_4 representa un radical $-\text{alquil-SO}_2\text{-R}_{11}$, $-\text{alquil-SO}_2\text{-CH=CH-R}_{11}$, Het sustituido por $-\text{SO}_2\text{-R}_{11}$ o fenilo sustituido por $-\text{SO}_2\text{-R}_{11}$ o $-\text{alquil-SO}_2\text{-R}_{11}$.

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_6 representa un radical feniloalquilo, Het o Ar,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo

donde

R_7 y R_8 forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado teniendo de 3 a 10 eslabones, incluyendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo,

R_9 y R_{10} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno donde un radical alquilo, $-\text{COOalquil}$, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, $-\text{alquil-O-alquil}$, hidroxialquilo o donde R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado teniendo de 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, $-\text{COalquil}$, $-\text{COOalquil}$, $-\text{CO-NHalquil}$, $-\text{CS-NHalquil}$, oxo, hidroxialquilo, $-\text{alquil-O-alquil}$ o $-\text{CO-NH}_2$.

R_{11} representa un radical alquilo, Ar o Het,

Ar representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos radicales siendo eventualmente sustituidos por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, -CO-alquil, -COOH, -COOalquil, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, -alquil-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alquilotioalquilo, formilo, hidroxil, hidroxialquilo, Het, -O-alquil-NH-cicloalquilo, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alquil, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalquil, Het o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por un dioxioximetileno,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, disponiendo de 3 a 10 eslabones que contiene uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxycarbonilo, oxo, hidroxil, OCF₃ o CF₃, los heterociclos azotados encontrándose bajo su forma N-oxidada,

R₁₂ y R₁₃ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo donde R₁₂ y R₁₃ 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 siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo,

R₁₄ y R₁₅ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalquil, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alquil-O-alquil, hidroxialquilo o bien R₁₄ y R₁₅ 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 el oxígeno, el azufre y el nitrógeno y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo, -COalquil, -COOalquil, -CO-Nhalquil, -CS-Nhalquil, oxo, hidroxialquilo, -alquil-O-alquil, CO-NH₂,

alquil representa un radical alquilo o alquilono.

los radicales y porciones alquilo y alquilono 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.

Un isómero óptico de tal componente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Composición según la reivindicación 1 para la cual en el componente de fórmula (I) Het es escogido entre benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, cinolina, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirazol, pirol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, pirolidina, triazol, furano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estos heterociclos siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 .

3 – Composiciones farmacéuticas conteniendo como principio activo al menos un componente de fórmula (I) según reivindicación 1 en la cual

R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y es SO_2

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, ~~alcoxi~~, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alquil}-\text{NR}_7\text{R}_8$; 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, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alquil-NR}_9\text{R}_{10}$, 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, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alquil-NR}_7\text{R}_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridila, pirimidila, tiazolila y tienila, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alquil-NR}_9\text{R}_{10}$, alquilyilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo o hidroxialquilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R_6 representa un radical naftilo, feniloalquilo, Het o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, $-\text{CO-alquil}$, COOalquil , $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{alquil-NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hidroxí, hidroxialquilo, Het, OCF_3 , CF_3 , $-\text{NH-CO-alquil}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-COOalquil}$, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrogeno o un radical alquilo donde R_7 y R_8 forman junto con el átomo de azote 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 azote y siendo 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 o hidroxialquilo donde R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de azote 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 azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, oxo o $-\text{CO}-\text{NH}_2$.

R_{12} y R_{13} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo donde R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre uno o varios radicales alquilo,

R_{14} y R_{15} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, oxo, hidroxialquilo o $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

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 azote eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxí, los heterociclos azotados encontrándose eventualmente bajo su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo escogido entre los heterociclos siguientes: benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, piról, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina y tetrahidroquinolina, estos heterociclos siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxí, OCF_3 o CF_3 .

Un isómero óptico de este componente o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4 – Composición farmacéutica comprendiendo como principio activo al menos un componente de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la cual

R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$.

Y es SO_2 .

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o hidroxialquilo; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R_3 representa o bien un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridile, pirimidile, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R_6 representa un radical naftilo, feniloalquilo, Het o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, $-NR_{14}R_{15}$, hidroxi, hidroxialquilo, OCF_3 , CF_3 o $-SO_2NH_2$, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno.

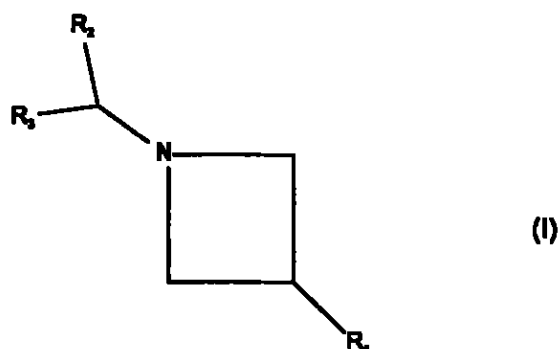
R_{14} y R_{15} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno donde un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el

átomo de azote al cual están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o $-\text{CO}-\text{NH}_2$.

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 azote eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxicarbonilo, oxo, hidroxilo, los heterociclos azotados encontrándose eventualmente bajo su forma N-oxidada y, de preferencia, Het representa un heterociclo escogido entre los heterociclos siguientes: benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinolina, piról, piridina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estos heterociclos siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 .

Un isómero óptico de este componente o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 – Componentes de fórmula



En la cual

R_1 representa un radical $-\text{NHCOR}_4$ o $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y es CO o SO₂,

R₂ y R₃ idénticos o diferentes, representan bien sea un aromático escogido entre el fenilo, naftilo e idenilo, estos aromáticos siendo no sustituidos o sustituidos por varios halógenos, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CO-alquil, ciano, -COOH, COOalquil, -CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, alquilosulfaniloalquilo, alquilosulfiniloalquilo, alquilosulfoniloalquilo, hidroxialquilo o -alquil-NR₇R₈; o un heteroaromático escogido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, pirimidinilo, furilo, imidazolilo, isocromanilo, isoquinolilo, pirolilo, piridilo, pirimidilo, quinolilo, 1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, estos aromáticos pudiendo ser sustituidos o no por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -COOH, COOalquil, -CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, -alquil-NR₉R₁₀, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, alquilosulfaniloalquilo, alquilosulfiniloalquilo, alquilosulfoniloalquilo o hidroxialquilo,

R₄ representa un radical -alquil-SO₂-R₁₁, -alquil-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het sustituido por -SO₂-R₁₁ o fenilo sustituido por -SO₂-R₁₁ o -alquil-SO₂-R₁₁,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R₆ representa un radical feniloalquilo, Het o Ar,

R₇ y R₈, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo donde R₇ y R₈ forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado teniendo de 3 a 10 eslabones, incluyendo

eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo,

R_9 y R_{10} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalquil, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alquil-O-alquil o hidroxialquilo o bien R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de azote al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, -COalquil, -COOalquil, -CO-NHalquil, -CS-NHalquil, oxo, hidroxialquilo, -alquil-O-alquil o -CO-NH₂,

R_{11} representa un radical alquilo, Ar o Het,

Ar representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estos radicales siendo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, -CO-alquil, -COOH, -COOalquil, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, alquilosulfanilo, alquilosulfinilo, alquilosulfonilo, -alquil-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alquilotioalquilo, formilo, hidroxí, hidroxialquilo, Het, -O-alquil-NH-cicloalquilo, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alquil, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalquil, Het o sobre 2 átomos de carbono adyacentes por un dioximetiloena,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, con 3 a 10 eslabones y que contiene uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y azote eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxí, OCF₃ o CF₃, los heterociclos azotados encontrándose bajo su forma N-oxidada,

R_{12} y R_{13} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de azote 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 azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo,

R_{14} y R_{15} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalquil, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alquil-O-alquil, hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de azote 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 azote y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo, -COalquil, -COOalquil, -CO-Nhalquil, -CS-Nhalquil, oxo, hidroxialquilo, -alquil-O-alquil, CO-NH₂,

alquil representa un radical alquilo o alquilono.

los radicales y porciones alquilo y alquilona 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.

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables,

Con excepción del componente para el cual R_2 y R_3 representa radicales fenilo, R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y es SO₂, R_5 representa un radical metilo y R_6 representa un radical fenilo.

6 – Componentes de fórmula (I) según la reivindicación 5 para la cual Het es escogido entre benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, cinolina, tiofeno,

quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirazol, pirol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, pirolidina, triazol, furano, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, estos heterociclos siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxicarbonilo, oxo, hidroxí, OCF_3 o CF_3 , para el cual R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$, Y es SO_2 , R_5 representa un radical metilo y R_6 representa un radical fenilo.

7 – Componentes de fórmula (I) según la reivindicación 5 en la cual

R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y es SO_2

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alquil}-\text{NR}_7\text{R}_8$; 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, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alquil}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, 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, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alquil}-\text{NR}_7\text{R}_8$; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos pyridile, pyrimidile, thiazolile y thienile, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alquil}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, alquililsulfanile, alquililsulfinile, alquililsulfonile o hidroxialquilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R_6 representa un radical naftilo, feniloalquilo, Het o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, $-\text{CO}-\text{alquil}$, COOalquil , $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{alquil}-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hidroxil, hidroxialquilo, Het, OCF_3 , CF_3 , $-\text{NH}-\text{CO}-\text{alquil}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{COOalquil}$, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo donde R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicclico saturado con 3 a 10 eslabones, comprendiendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo 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 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 bicclico saturado o insaturado con 3 a 10 eslabones, comprendiendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y siendo eventualmente sustituido por uno o varios alquilo, oxo o $-\text{CO}-\text{NH}_2$,

R_{12} y R_{13} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicclico saturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre uno o varios radicales alquilo,

R_{14} y R_{15} idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos un heterociclo mono o bicclico saturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroátomo escogido entre oxígeno,

azufre y azote y siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, oxo, hidroxialquilo o $-\text{CO}-\text{NH}_2$.

Het representa un heterociclo mono o bicíclico instaurado o saturado, con 3 a 10 eslabones e incluyendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y azote eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, álcóxycarbonilo, oxo, hidroxí, los heterociclos azotados encontrándose eventualmente bajo su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo escogido entre los heterociclos siguientes: benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirola, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahydroisoquinolina y tetrahydroquinolina, estos heterociclos siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxí, OCF_3 o CF_3 .

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables, con excepción de componente para el cual R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$, Y es SO_2 , R_5 representa un radical metilo y R_6 representa un radical fenilo.

8 – Componente de fórmula (I) según la reivindicación 5 en la cual

R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y es SO_2 ,

R_2 representa o bien un fenilo no sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o hidroxialquilo; o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₃ representa o bien un fenilo no sustituido o sustituido por uno o varios halógeno alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo o bien un heteroaromático escogido entre los ciclos piridilo, pirimidilo, estos heteroaromáticos pudiendo ser no sustituidos o sustituidos por un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R₆ representa un radical naftilo, feniloalquilo, Het o fenilo eventualmente sustituido por uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, -NR₁₄R₁₅, hidroxilo, hidroxialquilo, OCF₃, CF₃ o -SO₂NH₂, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes por dioximetileno.

R₁₄ y R₁₅ idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno donde un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R₁₄ y R₁₅ forman junto con el átomo de azote al cual están unidos un heterociclo mono o bicclico saturado con 3 a 10 eslabones, conteniendo eventualmente otro heteroatomo escogido entre oxígeno, azufre y azote y siendo eventualmente sustituido por uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

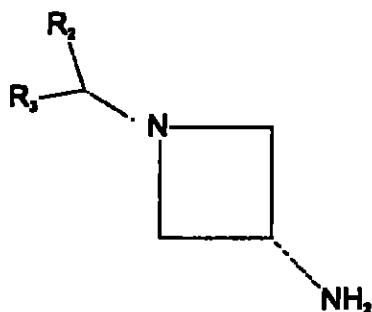
Het representa un heterociclo mono o bicclico insaturado o saturado, con 3 a 10 eslabones e incluyendo uno o varios heteroátomos escogidos entre oxígeno, azufre y azote eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxycarbonilo, oxo, hidroxilo, los heterociclos azotados encontrándose eventualmente bajo su forma N-oxidada y, de preferencia, Het representa un heterociclo escogido entre los heterociclos siguientes: benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinolina, pirol, piridina, pirimidina, tiazol tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina,

tetrahidroquinolina, estos heterocidos siendo eventualmente sustituidos por uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxí, OCF_3 o CF_3 .

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

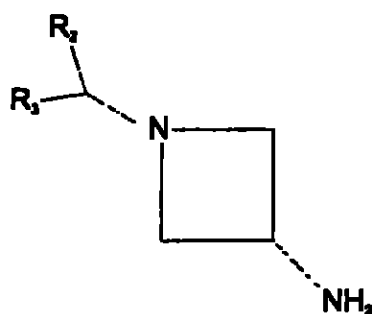
Con excepción del componente para el cual R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$, Y es SO_2 , R_5 representa un radical metilo y R_6 representa un radical fenilo.

9 – Procedimiento de preparación de componentes de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los cuales R_1 representa un radical $-\text{NHCOR}_4$ caracterizado en que se hace reaccionar el ácido R_4COOH para el cual R_4 tiene los mismos significados que en la reivindicación 5 con un derivado de fórmula:



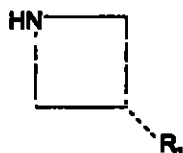
En el cual R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5, separa el producto y lo transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

10 – Procedimiento de preparación de componentes de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los cuales R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$ caracterizado en que se hace reaccionar un derivado de fórmula:



En el cual R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5 con un derivado Hal-Y- R_4 para el cual Y y R_4 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5 y Hal representa un átomo de halógeno, seguido eventualmente de un derivado Hal-alquil, Hal representa un átomo de halógeno y alquil representa un radical alquilo (1-6C en cadena recta o ramificada) para obtener los componentes para los cuales R_5 es alquilo, separa el proslit y lo transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

11 – Procedimiento de preparación de componentes de fórmula (I) según la reivindicación 5 caracterizada en que se hace reaccionar un derivado R_2 -CHBr- R_3 para el cual R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5, con un derivado de fórmula:



en la cual R_1 tiene los mismos significados que en la reivindicación 5, separa el proslit y lo transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

12 - Procedimiento de preparación de componentes de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por hidroxilo caracterizado en que se hidrolisa un componente de fórmula (I) correspondiente para el cual R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por alcoxi, separa el prosuit y lo transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

13 - Procedimiento de preparación de componentes de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por hidroxialquilo (1C) caracterizado en que se hace reaccionar el hidruro de diisobutiloaluminio sobre un componente de fórmula (I) correspondiente para el cual R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por alcóxicarbonilo, separa el prosuit y lo transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

14 - Procedimiento de preparación de componentes de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los cuales R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por pirolidina-1 caracterizado en que se hace reaccionar pirolidina con un componente de fórmula (I) correspondiente para el cual R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el cual R_6 es un radical fenilo sustituido por fluor, separa el prosuit y lo transforma eventualmente en sal farmacéuticamente aceptable.

ST 00008

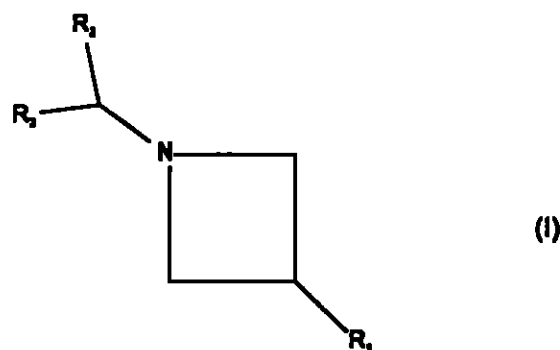
Extranjero

PATENTE DE INVENCION
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CONTENIENDO DERIVADOS
DE 3-AMINO-ACETADINA, LOS NUEVOS DERIVADOS
Y SU PREPARACION

AVENTIS PHARMA S.A.

ABREVIADO

El presente invento se refiere a composiciones farmacéuticas conteniendo como principio activo un componente de fórmula:



En el cual R_1 representa un radical $-NHCOR_4$ o $-N(R_5)-Y-R_6$, Y es CO o SO_2 , R_4 representa un radical $-alquil-SO_2-R_{11}$, $-alquil-SO_2-CH=CH-R_{11}$, Het sustituido por $-SO_2-R_{11}$ o fenilo sustituido por $-SO_2-R_{11}$ o $-alquil-SO_2-R_{11}$, R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, R_6 representa un radical feniloalquilo, Het o Ar, los nuevos derivados de fórmula (I) y su preparación.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Kuyul
Technologies S.A.
Sede: Calle 100 No. 100-100

138

Expediente No		C2077727	No de Follo
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:		
bservaciones: pite final			

CAVELIER
ABOGADOS

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

AVENTIS PHARMA S.A.

ARTE FINAL



139

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02077727 00000000

Folios: 139

Fecha (AMD): 2002-09-02 17:15:42

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC

Secundaria: PAGO OTUTSTION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 36,215
FECHA : AGOSTO 26 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3344171	26/08/2002	34,463,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : ROP

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

66 12457-041-001-9

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

140

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02077727 00000000 Folios. 139
Fecha (MM) 2002-09-02 17 15 42
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Resolución: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 mezzanine
Conmutador 362 08 40
Fax 350 52 20 e-mail in'o@sic.gov.co
Bogotá D C - Colombia