

51 Int Cl⁷ : C 07 D 413/06, C 07 D 403/14, 403/10, 401/06, 205/06, 205/04, A 61 K 31/397, A 61 P 25/00, 9/00, 5/00, 11/00 // (C 07 D 413/06, 205:04, 295:00) (C 07 D 403/14, 205:04, 333:10) (C 07 D 403/10, 205:04, 207:06) (C 07 D 401/06, 205:04, 213:06) (C 07 D 403/14, 205:04, 233:58)

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 03.03.00.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 07.09.01 Bulletin 01/36.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : AVENTIS PHARMA S.A. Société anonyme — FR.

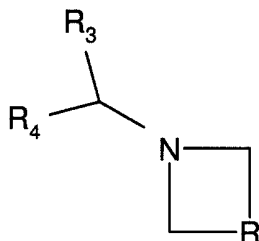
72 Inventeur(s) : ACHARD DANIEL, BOUCHARD HERVE, BOUQUEREL JEAN, FILOCHE BRUNO, GRISONI SERGE, HITTINGER AUGUSTIN et MYERS MICHAEL R.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

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

57 Composé de formule:

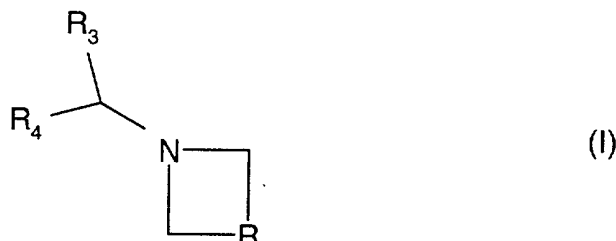


dans laquelle R représente un radical CR₁ R₂, C=C (R₅) SO₂R₆ ou C=C (R₇) SO₂alk, leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.



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

La présente invention concerne des dérivés de formule :



5 leurs sels, leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

R représente un radical CR_1R_2 , $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2alk$,

soit R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical
 $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_6$,
 10 $-CO-R_6$, $-SO-R_6$, $-SO_2-R_6$, $-C(OH)(R_{12})(R_6)$, $-C(=NOalk)R_6$, $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$,
 $-CH_2-C(=NOalk)R_6$, $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_6)NHSO_2alk$, $-CH(R_6)NHCONHalk$
 ou $-CH(R_6)NHCOalk$,

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

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

- hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle,
- 5 thiazolyle, thiényne, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, -CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,
- 10 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₆ représente un radical Ar ou Het,
- R₇ représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle,
- R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- 15 R₉ représente un radical -CO-NR₂₆R₂₇, -COOH, -COOalk, -CH₂OH, -NH-CO-NH-alk, -CH₂-NHR₂₈ ou -NHCOOalk,
- R₁₀ représente un radical Ar ou Het,
- R₁₁ représente un radical -SO₂-alk, -SO₂-Ar, -SO₂-Het,
- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,
- 20 R₁₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₁₄ représente un radical Ar, Het, -alk-Ar ou -alk-Het,
- R₁₅ représente un radical alkyle, cycloalkyle ou -alk-NR₂₉R₃₀,

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

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

R_{19} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, $-\text{SO}_2\text{alk}$, $-\text{CO-NHalk}$ ou $-\text{COOalk}$,

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

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

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

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

insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

- 5 R₂₆ et R₂₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar, -alk-Het, Het, -alk-N(alk)₂, R₂₆ et R₂₇ peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou
- 10 plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,

R₂₈ représente un radical -CH₂-alk, benzyle, -SO₂alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyle, cycloalkylcarbonyle, -CO-(CH₂)_nOH,

- 15 n est égal à 1, 2 ou 3,

- R₂₉ et R₃₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₂₉ et R₃₀ 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 radicaux alkyle,

- R₃₁ et R₃₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar ou bien R₃₁ et R₃₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle,
- 25 azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₂₂R₂₃, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, -alk-NR₂₄R₂₅, -NR₂₄R₂₅, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO₂NH₂,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, alcoxycarbonyle, -CONR₂₂R₂₃, hydroxy, hydroxyalkyle, oxo ou SO₂NH₂.

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

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

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

Les radicaux hétérocycloalkyle sont des radicaux cycloalkyle dont au moins un des atomes de carbone est remplacé par un hétéroatome choisi parmi azote, soufre et oxygène. Parmi ceux-ci on peut citer les cycles pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle.

Les radicaux hétérocyclényle sont des radicaux cycloalkyle dont au moins un atome de carbone est remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et qui contient au moins une double liaison carbone-carbone ou carbone-azote. Parmi les radicaux hétérocyclényle on peut citer les cycles

5 1,2,3,4-tétrahydrohydropyridinyle, 3,6-dihydropyridyle, 1,2-dihydropyridyle, 1,4-dihydropyridyle, 1,2,3,6-tétrahydropyridinyle, 1,4,5,6-tétrahydropyrimidinyle, 2-pyrrolinyle, 3-pyrrolinyle, 2-imidazolynyle, 2-pyrazolynyle, 3,4-dihydro-2*H*-pyrane, dihydrofuranyl, et fluorodihydrofuranyl. Les préférés sont les cycles 3,6-dihydropyridyle.

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

Parmi les hétérocycles représentant Het, on peut citer les hétérocycles suivants : benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényl, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényl, furyle, indolynyle, indolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pipéridyle, pyrrolyl, pyri-

15 dyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényl.

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

Lorsque R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont

20 rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholynyle, thiamorpholynyle ou pipérazinyle.

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

25 chaînons celui-ci est de préférence un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholynyle, thiamorpholynyle ou pipérazinyle.

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

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

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

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

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

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

De façon préférentielle,

R représente un radical CR_1R_2 ,

25 R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ou $C(R_8)(R_9)(R_{10})$,

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

R_8 représente un atome d'hydrogène,

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

R_{10} représente un radical Ar ou Het,

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

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

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

R_{24} et R_{25} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, hydroxyalkyle ou bien R_{24} et R_{25} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons,
 25 contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre

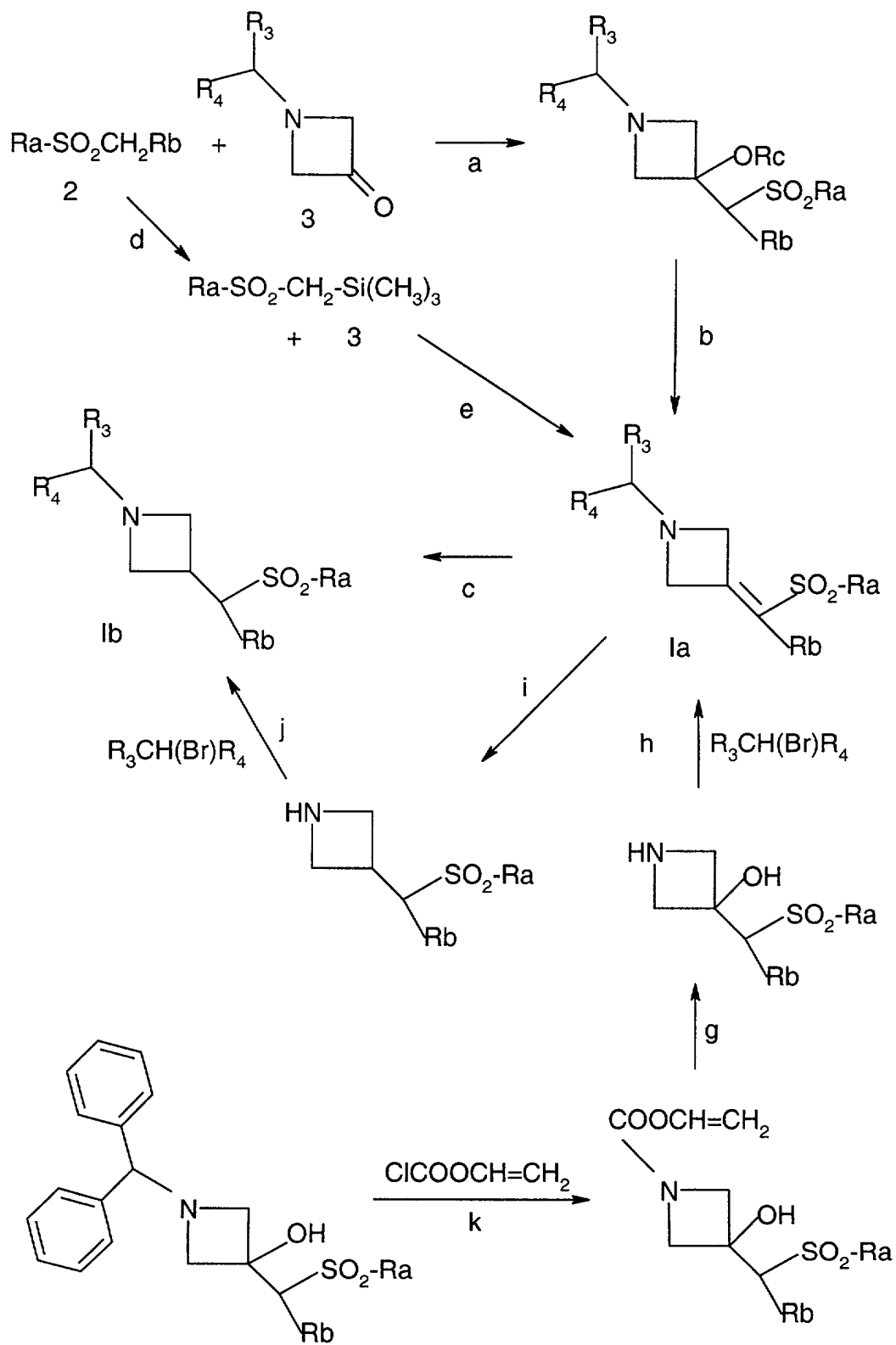
et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, -CO-NH₂,

- Ar représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOalk, -CONR₂₂R₂₃, alkylsulfonyle, hydroxyalkyle, -alk-NR₂₄R₂₅, -NR₂₄R₂₅, hydroxy, CF₃, OCF₃, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO₂NH₂,

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

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

- Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR₁R₂ dans lequel R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un radical C(R₈)(R₁₁)(R₁₂) dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène, R₁₁ représente un radical -SO₂-Ar, -SO₂-Het ou -SO₂alk et R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het et les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical C=C(R₅)SO₂R₆ ou C=C(R₇)SO₂alk peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules, soit Ra représente un radical alkyle, Het ou Ar et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het, soit Ra représente un radical Ar ou Het et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué
5 par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R₃, R₄, Ar et Het ont les mêmes significations que dans la formule (I).

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

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

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

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

5 température d'ébullition du milieu réactionnel

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

La réaction e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un

10 éther (tétrahydrofuranne par exemple), en présence d'une base forte telle que le tert-butyllithium, le n-butyllithium, le diisopropylamidure de lithium, le tert-butate de potassium, à une température comprise entre -70°C et -15°C .

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

15 température d'ébullition du milieu réactionnel.

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

Les réactions h et j s'effectuent de préférence au sein d'un solvant inerte tel

20 que l'acétonitrile, en présence d'une base tel qu'un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction i s'effectue sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que le palladium ou l'un de ses dérivés, au sein d'un solvant

25 inerte tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 15°C et 60°C .

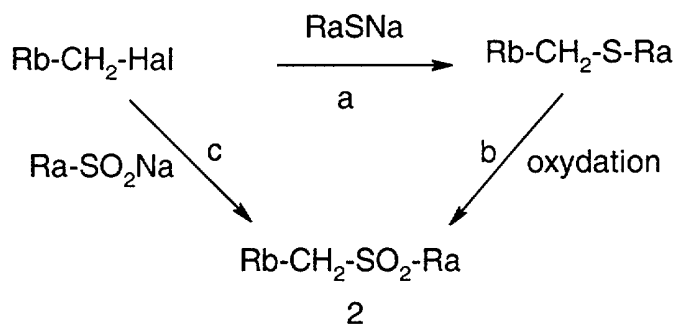
La réaction k s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

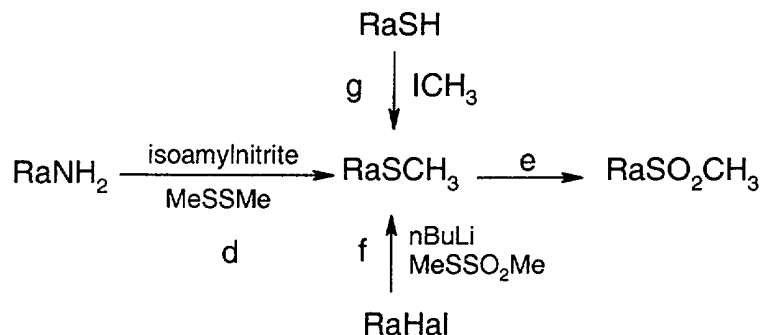
5 Les dérivés $R_3CH(Br)R_4$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par BACHMANN W.E., J. Am. Chem. Soc., 2135 (1933). Généralement, on brome l'alcool correspondant R_3CHOHR_4 au moyen d'acide bromhydrique, au sein de l'acide acétique, à une température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

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

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

15 selon les schémas réactionnels suivants :





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

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

- Les réactions b et e s'effectuent par toutes méthodes connues permettant d'oxyder un dérivé soufré sans toucher au reste de la molécule comme celles
- 10 décrites par M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par exemple, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide
- 15 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température
- 20 comprise entre 0 et 25°C. On peut utiliser également le peroxyde d'hydrogène, éventuellement en présence d'un oxyde métallique (tungstate de sodium) ou un periodate (periodate de sodium par exemple), au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (méthanol, éthanol par

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

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

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

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

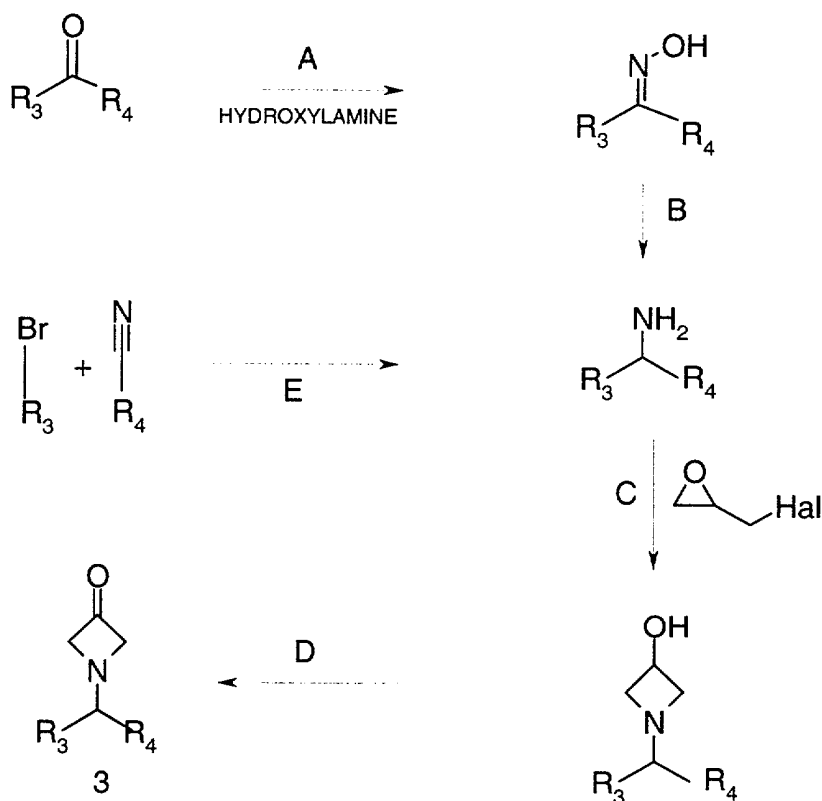
La réaction g s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, un éther aliphatique (éther éthylique par exemple) ou un alcool aliphatique 1-4C, en présence d'une base (hydrure de sodium par
20 exemple), à une température comprise entre 0°C et 60°.

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

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

5 exemples.

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



10

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

Dans l'étape A, on opère de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C (éthanol, méthanol par exemple), éventuellement 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'hydru 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 oxyde de préférence au sein de DMSO, au moyen du complexe trioxyde de soufre-pyridine, à une température voisine de 20°C ou au moyen de diméthylsulfoxyde, en présence de chlorure d'oxalyle et de triéthylamine, à une température comprise entre -70 et -50°C.

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

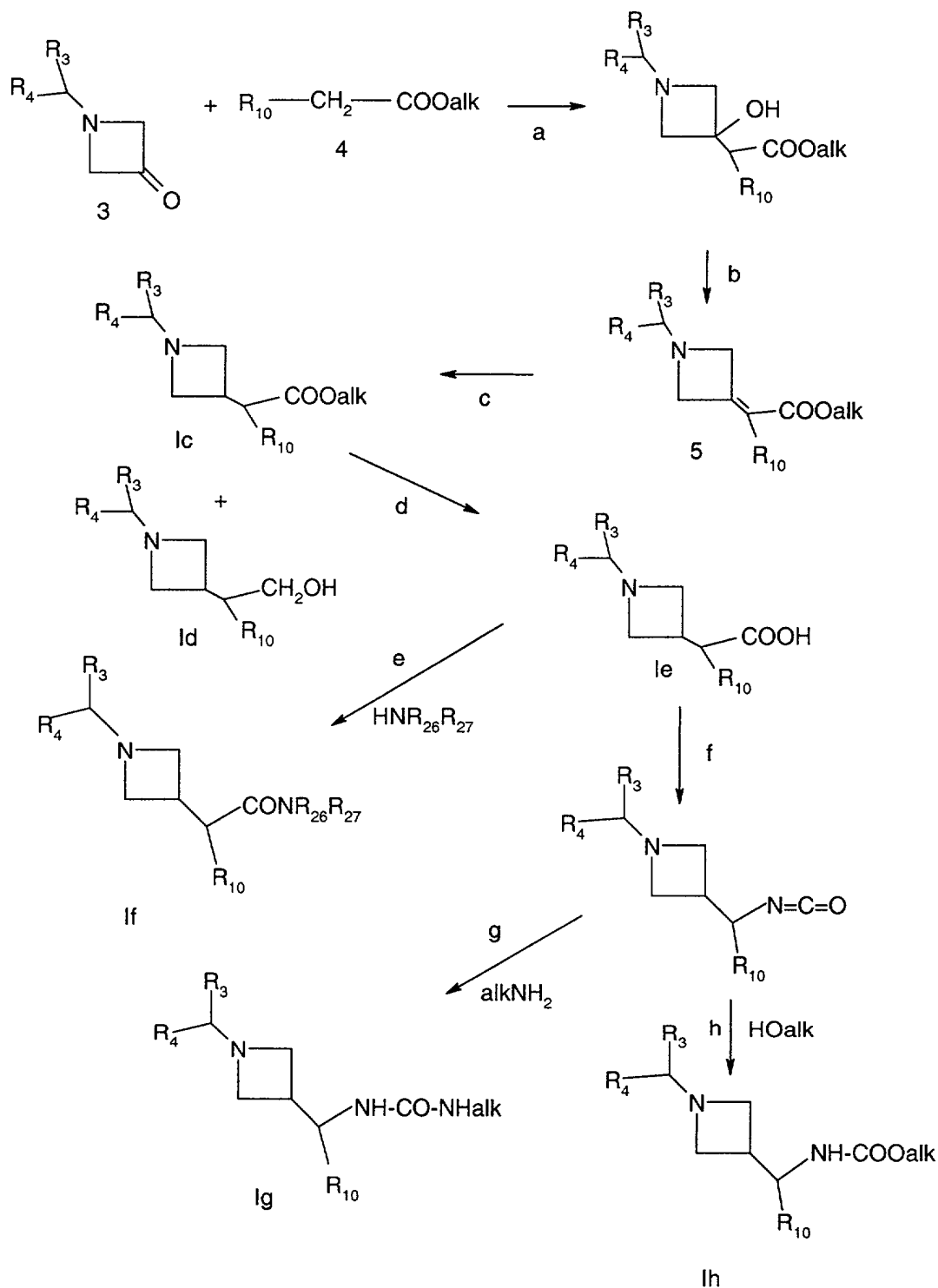
Les dérivés $R_3\text{-CO-R}_4$ sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R.

et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

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

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

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical
 15 $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical $-CO-NR_{26}R_{27}$, $-COOH$, $-COOalk$, $-CH_2OH$, $-NHCOOalk$ ou $-NH-CO-NH-alk$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules R_3 , R_4 , R_{10} , R_{26} et R_{27} ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

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

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

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

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

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

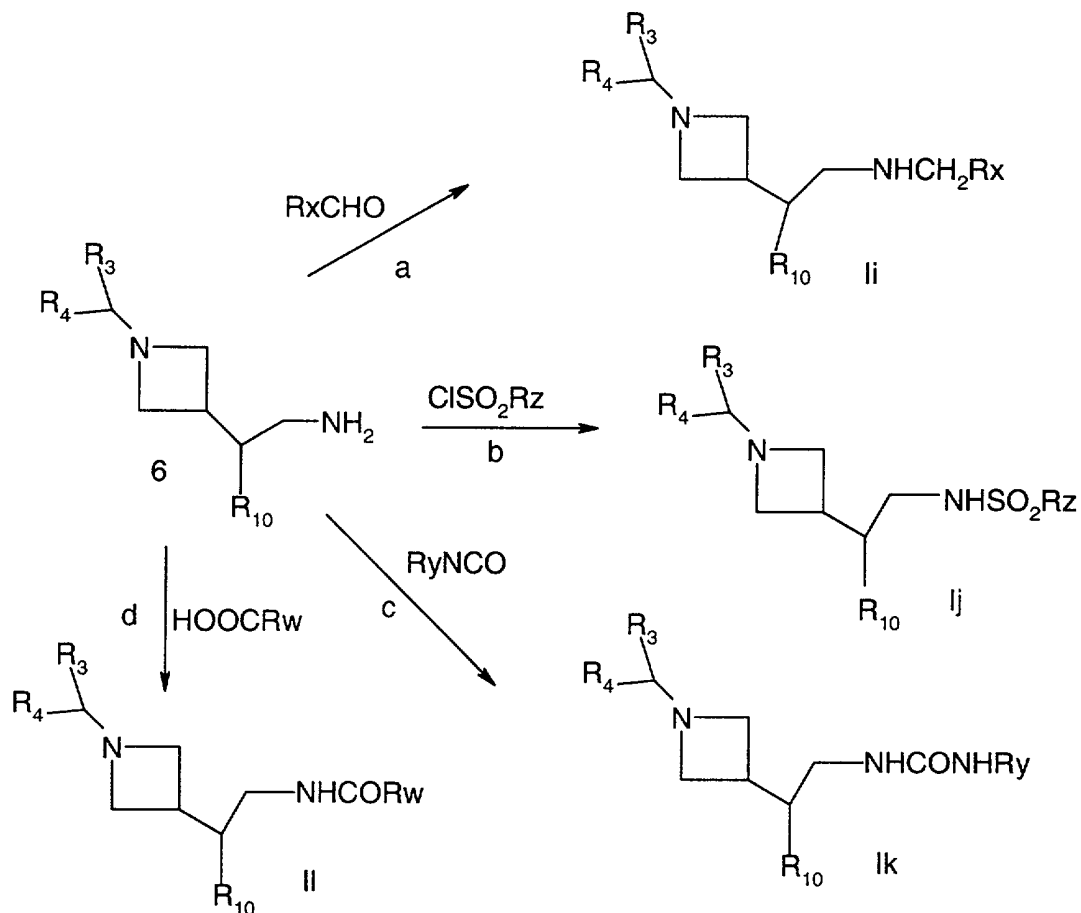
La réaction e s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un
25 carboxamide sans toucher au reste de la molécule. De préférence, lorsque l'on met en oeuvre l'acide, on opère en présence d'un agent de condensation utilisé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

N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise
 5 entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide, il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide); on opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base
 10 organique azotée (trialkylamine, pyridine, diaza-1,8 bicyclo [5.4.0] undécène-7 ou diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 par exemple), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-
 15 terreuse (soude, potasse) ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

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

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

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$ pour lequel R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical
 25 $-CH_2-NHR_{28}$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



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

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

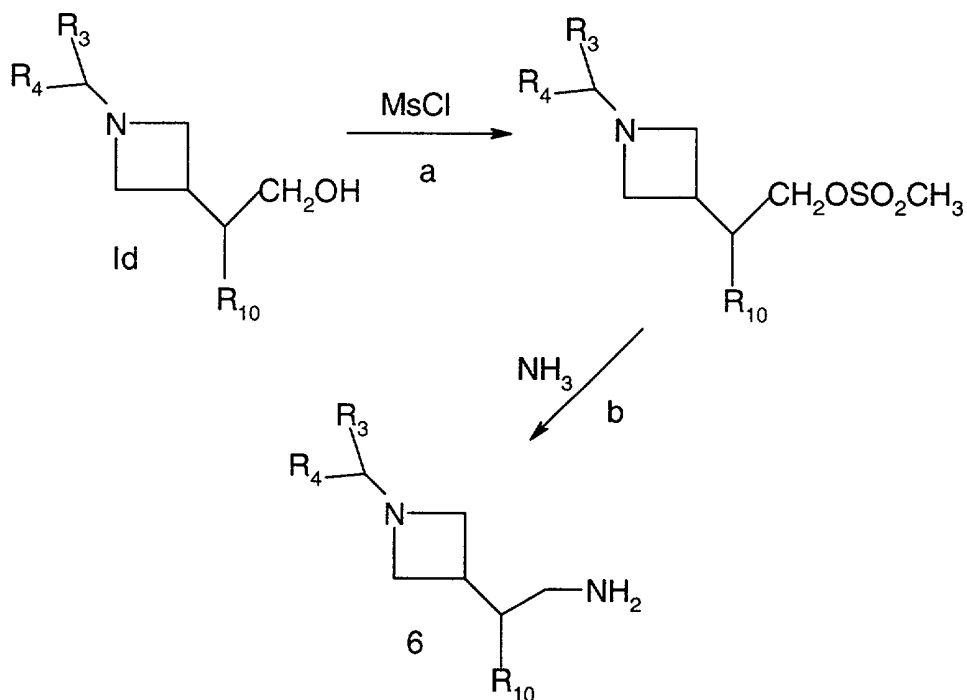
L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple), en présence d'une base organique

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

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

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

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

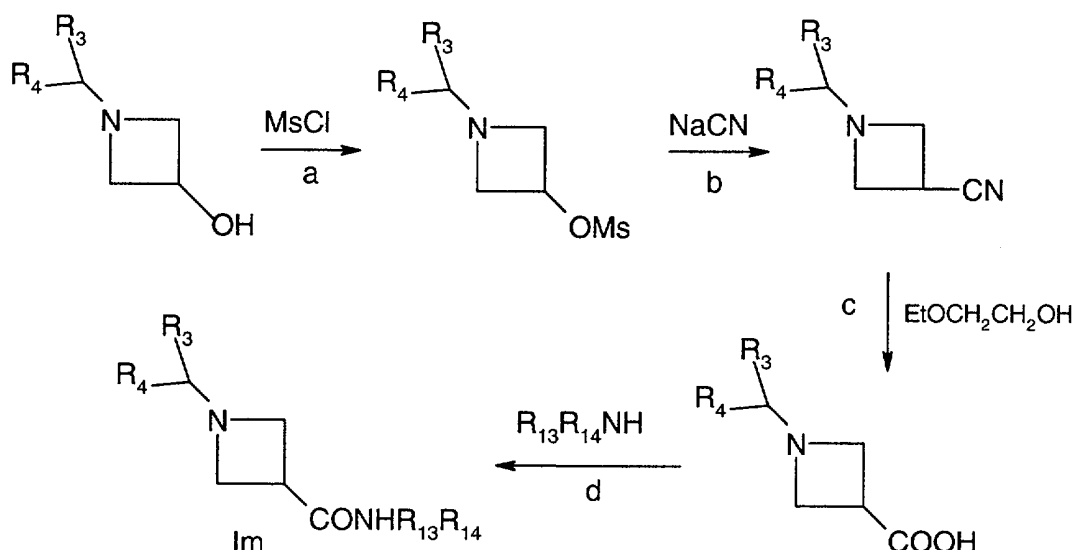


Dans ces formules R₃, R₄ et R₁₀ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ms est un radical méthylsulfonyloxy.

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

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

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



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

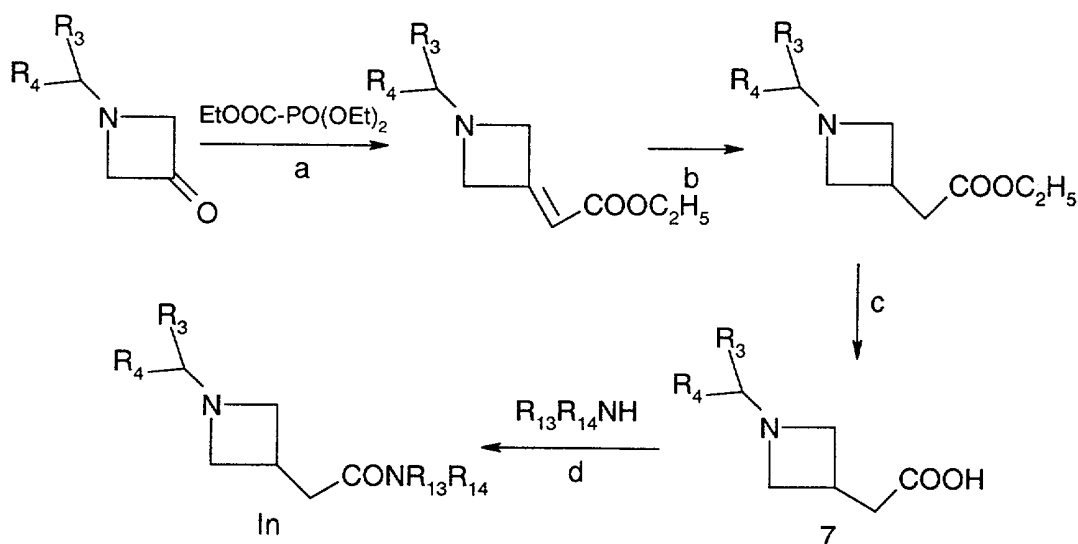
L'étape a s'effectue en présence de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), à une température voisine
15 de 0°C.

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

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

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

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



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

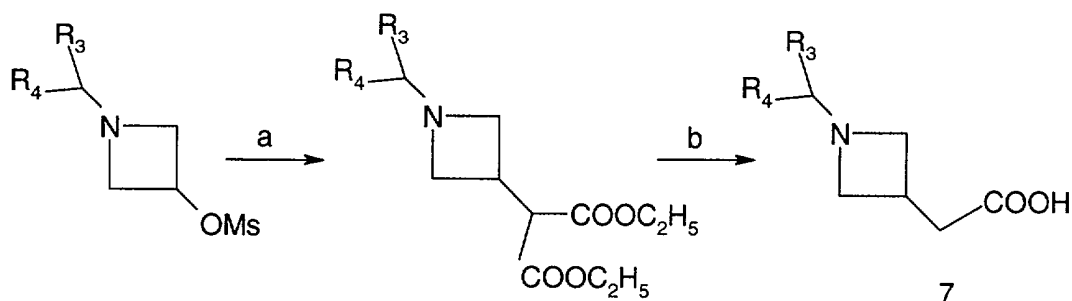
La réaction a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, ou un carbonate de métal alcalin (carbonate de potassium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

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

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

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

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

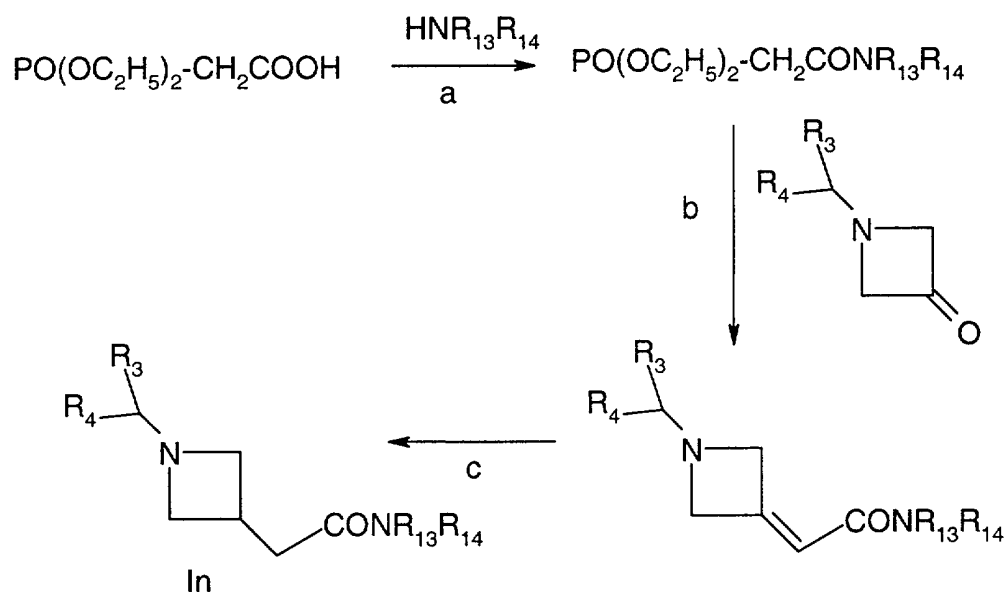


Dans ces formules Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I).

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

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

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



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

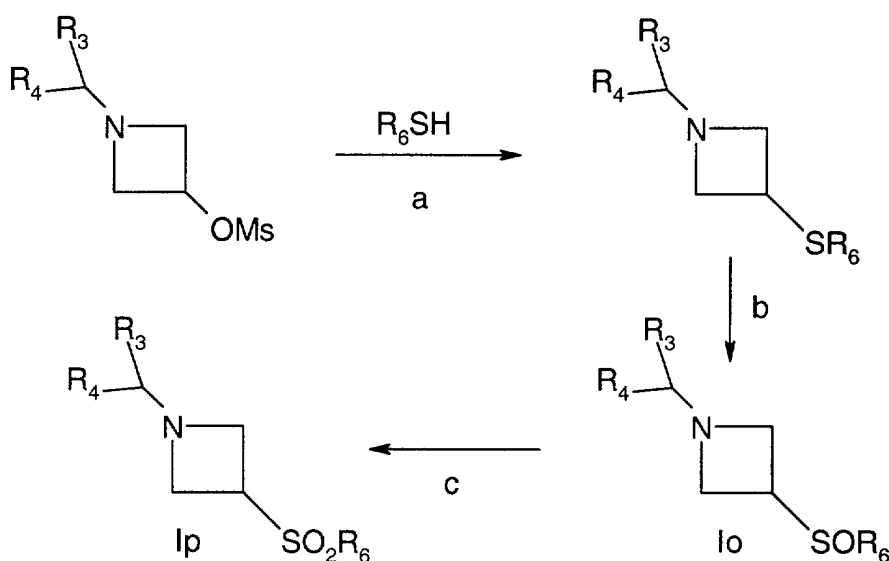
L'étape a s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un acide ou un dérivé réactif de cet acide à un carboxamide sans toucher au reste de la molécule molécule et notamment les méthodes
15 préférées décrites précédemment.

L'étape b s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou

le carbonate de potassium à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

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

- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{SOR}_6$ ou $-\text{SO}_2\text{R}_6$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



- Dans ces formules R_3 , R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Ms est un radical méthylsulfonyloxy.
- 10

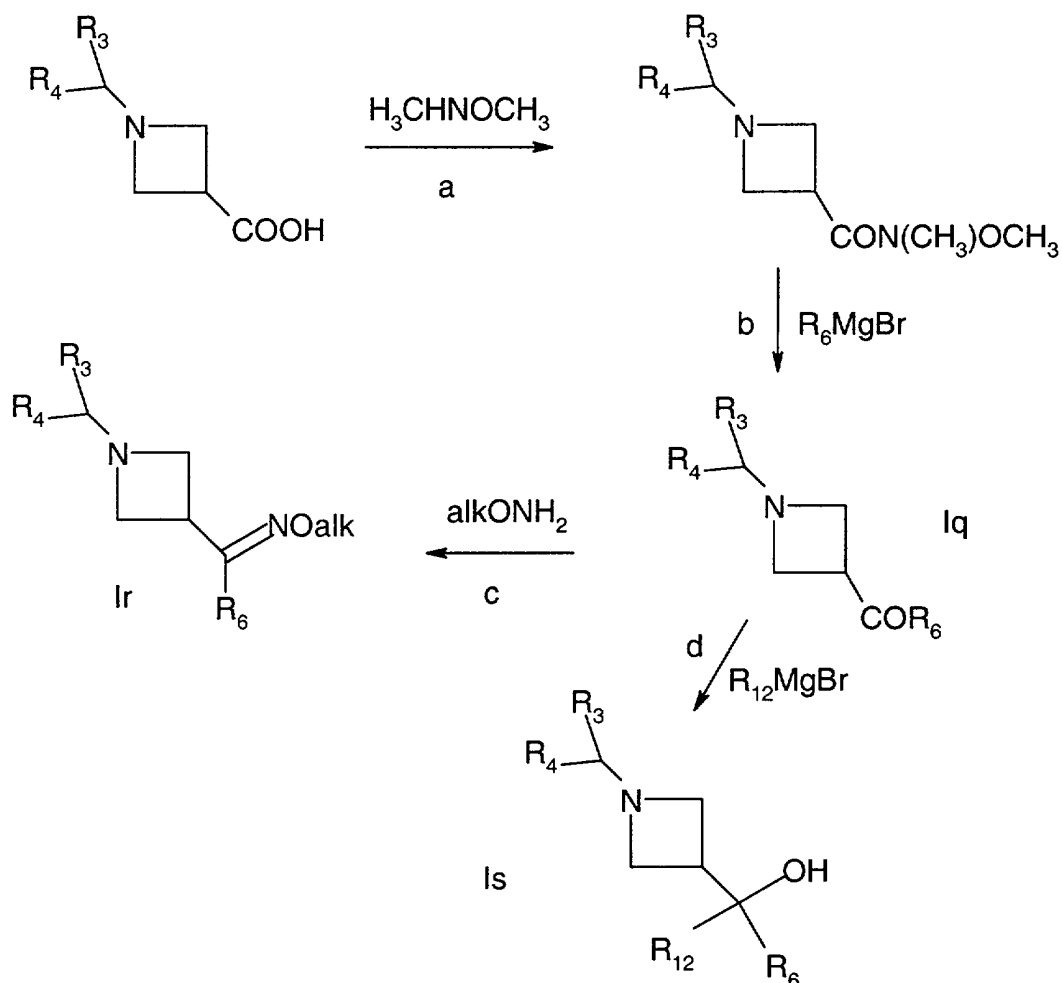
L'étape a s'effectue généralement dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane en présence d'une base minérale tel que l'hydru de sodium, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 15 L'étape b s'effectue généralement par toute méthode de l'homme de l'art d'oxydation d'un dérivé soufré comme celles décrites par M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263 (1990). Par

exemple, on opère par action d'un peroxyacide organique ou un sel d'un tel peroxyacide (acides peroxycarboxyliques ou peroxysulfoniques, notamment l'acide peroxybenzoïque, l'acide 3-chloroperoxybenzoïque, l'acide 4-nitroperoxybenzoïque, l'acide peroxyacétique, l'acide trifluoroperoxyacétique, l'acide peroxyformique, l'acide monoperoxyphthalique) ou les peracides minéraux ou un sel d'un tel acide (par exemple l'acide periodique ou persulfurique), au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre 0 et 25°C ou bien au moyen d'oxone au sein d'un mélange eau-alcool (méthanol, éthanol).

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

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-COR_6$ ou $-C(OH)(R_6)(R_{12})$ ou $-C(=NOalk)R_6$ peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



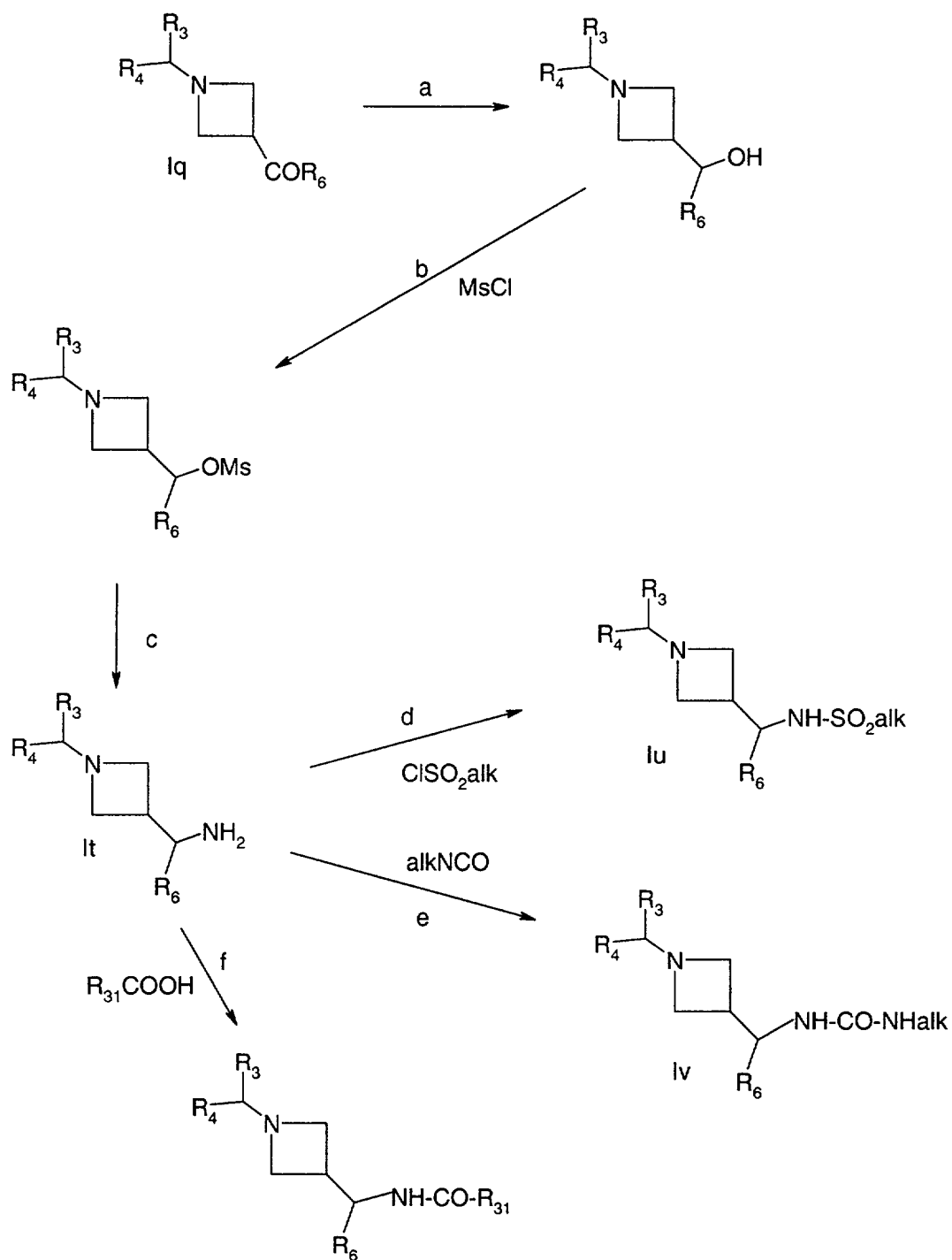
Dans ces formules, R₃, R₄, R₆ et R₁₂ ont les mêmes significations que dans la formule (I), alk est un radical alkyle.

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

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

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

- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, dans lequel R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène, $-CH(R_6)NHSO_2alk$, $-CH(R_6)NHCONHalk$ ou $-CH(R_6)NHCOR_{31}$, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



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

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

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

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

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

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

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

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou $-\text{alk}-\text{Ar}$ peuvent être préparés par action d'un halogénure HalR_{31} sur un
25 composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$. R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène.

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

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical
 10 $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des radicaux alkyle, Ar ou -alk-Ar peuvent être préparés par action d'un halogénure $HalR_{32}$ sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar.

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

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical
 25 $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar peuvent être préparés par action d'un aldéhyde $RaCHO$ pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène.

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

- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar et R_{32} est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar peuvent être préparés par action d'un aldéhyde $RaCHO$ pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de
- 10 formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar.

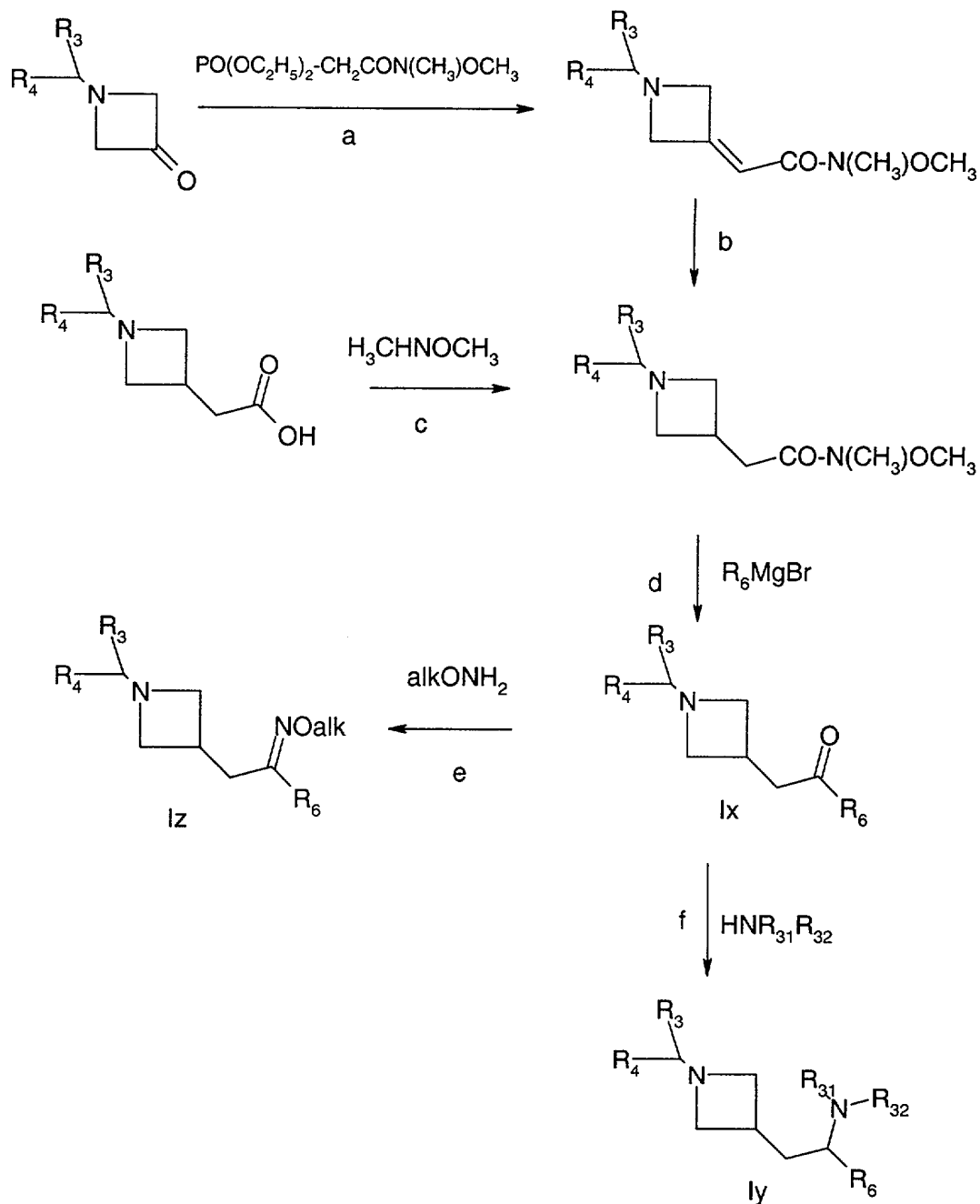
- Cette réaction s'effectue dans un solvant inerte, tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne, à une température
- 15 comprise entre 0°C et 50°C, en présence d'un agent réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium.

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

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

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

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



Dans ces formules R₃, R₄, R₆, R₃₁, R₃₂ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et alk représente un radical alkyle.

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

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

5 température d'ébullition du milieu réactionnel.

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

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

L'étape e s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique 1-4C tel que le méthanol, en présence d'acétate de sodium, à

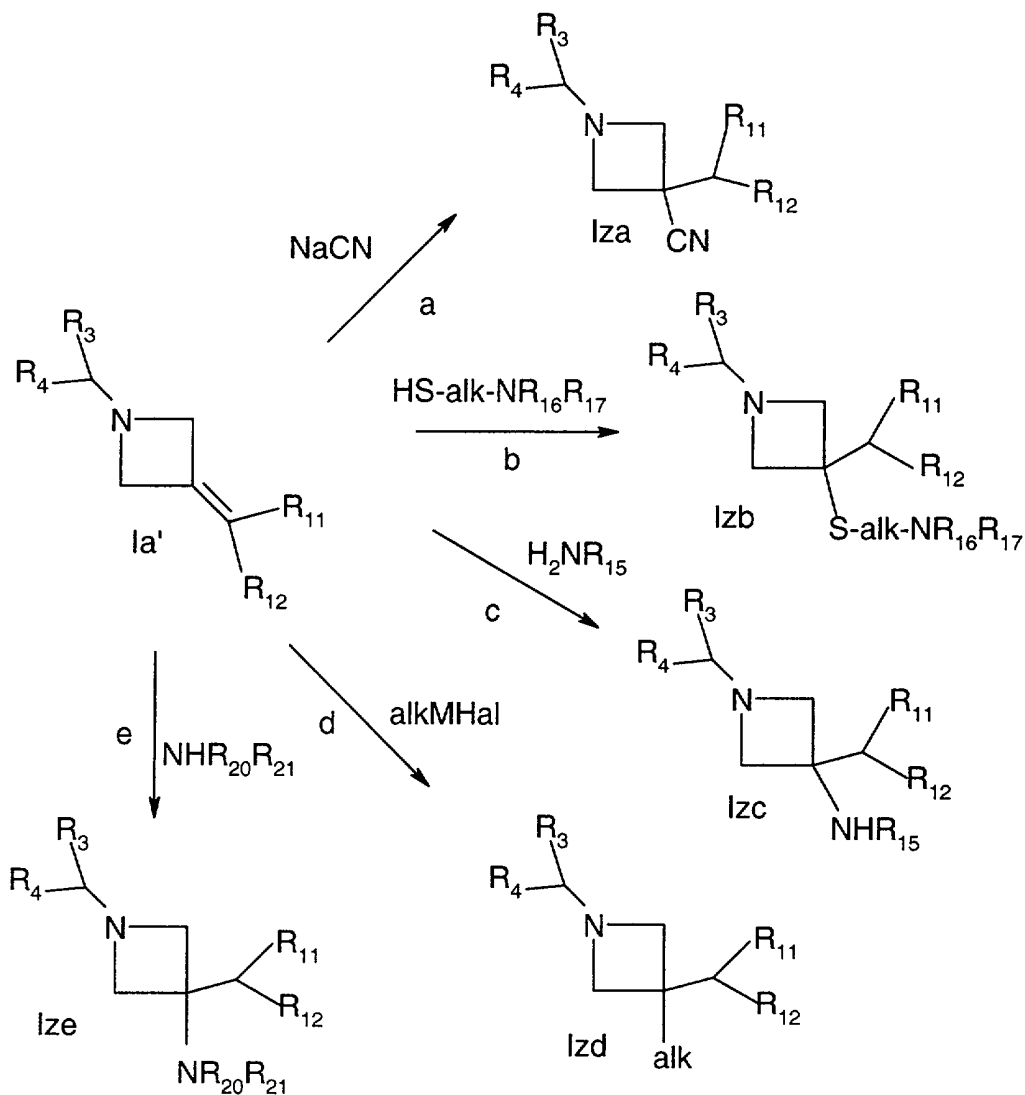
15 une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

L'étape f s'effectue au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane par exemple), en présence d'un agent

20 réducteur tel que le triacétoxyborohydrure de sodium, à une température comprise entre 0°C et 70°C .

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical cyano, $-\text{S-alk-NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-\text{NHR}_{15}$, alkyle ou $-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ et R_2 représente un radical $-\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$ dans lequel R_8 est un

25 atome d'hydrogène peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical -alk- $NR_{18}R_{19}$, R_{18} représente un atome

d'hydrogène et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, $-\text{SO}_2\text{alk}$, $-\text{CO-NHalk}$ ou $-\text{COOalk}$ peuvent être préparés par action d'un halogénure $\text{Hal}R_{19}$, Hal représente un halogène sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-\text{alk-NR}_{18}\text{R}_{19}$, R_{18} et R_{19} représentent un atome d'hydrogène.

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

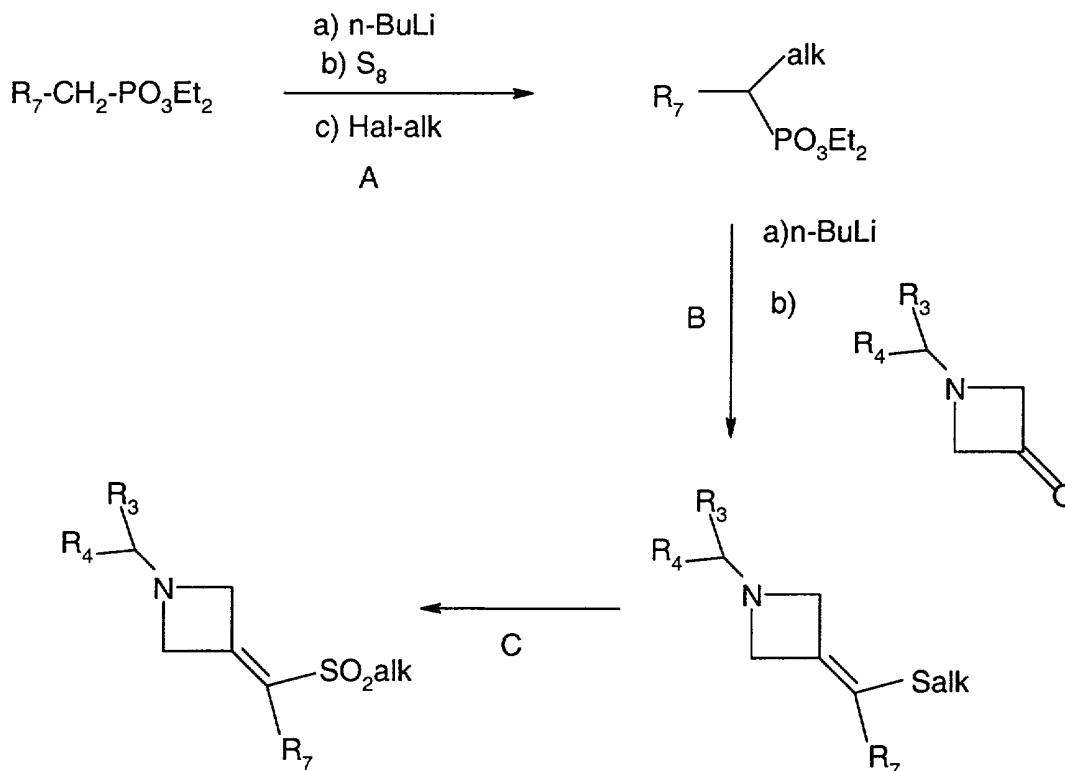
Les composés de formule (I) pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-\text{alk-NR}_{18}\text{R}_{19}$, R_{18} représente un radical alkyle et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, $-\text{SO}_2\text{alk}$, $-\text{CO-NHalk}$ ou $-\text{COOalk}$ peuvent être préparés par action d'un halogénure d'alkyle sur un composé de formule (I) pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-\text{alk-NR}_{18}\text{R}_{19}$, R_{18} représente un atome d'hydrogène et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, $-\text{SO}_2\text{alk}$, $-\text{CO-NHalk}$ ou $-\text{COOalk}$.

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

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

Cette réaction s'effectue de préférence au moyen d'une base telle qu'un hydruure de métal alcalin (hydruure de sodium par exemple), un amidure de métal alcalin (amidure de sodium par exemple) ou un dérivé organométallique, au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther aliphetique (éther éthylique) ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre $-78^{\circ}C$ et $30^{\circ}C$, au moyen d'un agent d'alkylation tel qu'un halogénure d'alkyle ou un sulfonate d'alkyle.

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



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

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

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

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des
5 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
10 exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals
15 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
20 Organic Synthesis, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

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

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

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

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

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

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses y compris la schizophrénie, des troubles anxieux, de la dépression, de l'épilepsie, de la neurodégénération, des désordres cérébelleux et spinocérébelleux, des désordres cognitifs, du trauma crânien,
25 des attaques de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres

bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des dystonies, des chocs endotoxémiques, des chocs hémorragiques, de l'hypotension, de l'insomnie, des maladies immunologiques, de la sclérose en plaques, des vomissements, de l'asthme,
5 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
10 narcotiques et non narcotiques. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement ou la prévention du transit intestinal.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs du cannabis a été déterminée selon la méthode décrite par KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. dans J. Pharmacol. Exp. Ther.,
15 264 1352-1363 (1993).

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

Leur activité antagonistique a été montrée au moyen du modèle d'hypothermie induite par un agoniste des récepteurs du cannabis (CP-
20 55940) chez la souris, selon la méthode décrite par Pertwee R.G. dans Marijuana, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 20 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonylméthyl}azétidine,

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

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

- (RS)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,
- (R)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,
- 5 (S)-1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine,
- (RS)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- (R)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- 10 (S)-N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]-N-méthyl-amine,
- (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- 15 (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine,
- 20 (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

La (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine peut être préparée à partir de 1,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine dans 40 cm³ de méthanol, on additionne 96 mg d'hydroborure de sodium et agite pendant 3 heures à 20°C. Après addition de 100 cm³ de dichlorométhane, le mélange réactionnel est lavé 2 fois avec 50 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 6 cm, diamètre 3 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec du dichlorométhane puis le mélange dichlorométhane + 1% méthanol et en recueillant des fractions de 80 cm³. Les fractions 13 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,55 g d'un solide blanc qui est repris avec 50 cm³ d'éther isopropylique, filtré et séché pour donner 0,47 g de (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, à une température de 353 K, δ en ppm) : 2,46 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,77 (s : 3H); 3,15 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,49 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,46 (s : 1H); 4,81 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,05 à 7,20 (mt : 3H); de 7,15 à 7,45 (mt : 8H)].

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

25 Méthode 1

A une solution de 2,94 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 250 cm³ de

- dichlorométhane à 22°C, on ajoute 0,65 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle puis, par petites portions en 15 minutes, 2,42 g de 4-diméthylamino pyridine; la solution orange est agitée 2 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 150 cm³ d'eau distillée et une fois avec
- 5 150 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 5,5 cm, hauteur 15 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et
- 10 cyclohexane (1/9 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 70 cm³. Les fractions 15 à 36 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,86 g d'une meringue blanche qui est cristallisée dans de l'éther isopropylique pour obtenir un solide fondant à 190°C. Une recristallisation dans 45 cm³ d'éthanol conduit à 1,08 g de 1-
- 15 [bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthyl-sulfonyl)méthylène] azétidine fondant à 206°C [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (300 MHz) : 3,00 (3H,s, SCH₃), 3,87 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 4,75 (1H, s, NCH), 7,15 (2H, d, J=8Hz, 2CH arom.), 7,30 (5H, m, 5CH arom.), 7,45 (4H, d, J=7Hz, 4CH arom.)].
- 20 A une solution de 6,8 g de bis(4-chlorophényl)bromométhane dans 300 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 6,75 g de chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol puis 2,97 g de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure au reflux, refroidi à
- 25 température ambiante, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 8,5 cm, hauteur 22 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 11 à 48 sont réunies puis concentrées à
- 30 sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,3 g de 1-[bis(4-chlorophé-

nyl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol
[Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,00 (s : 3H); 2,94
(s : 3H); 3,25 (mt : 2H); 3,48 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 3,80 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 4,54
(s : 1H); 5,34 (s : 1H); 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,50
5 (t large, $J = 9$ Hz : 1H)].

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

Le chlorhydrate de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de
10 37 g de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinyl-oxycarbonyl)azétidin-3-ol dans 160 cm^3 de dioxane on ajoute 160 cm^3 d'une solution 6,2N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Après 16 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris avec 320 cm^3
15 d'éthanol, chauffé 1 heure au reflux et refroidi dans un bain d'eau glacée. Le solide apparu est filtré, lavé à l'éther éthylique et séché à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 29,85 g de cristaux blancs dont la température de fusion est supérieure à 260°C.

Le 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinyl-oxycarbonyl)
20 azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 60,18 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 1000 cm^3 de dichlorométhane on ajoute à 5°C une solution de 14 cm^3 de chloroformiate de vinyle dans 35 cm^3 de dichlorométhane. Après 20 heures à température ambiante, le mélange
25 réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 11 cm, hauteur 32 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (3/7 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 1000 cm^3 . Les fractions 8 à

18 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 37 g de 3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]-1-(vinyloxy-carbonyl)azétidin-3-ol sous forme de cristaux blancs fondants à 195°C.

- 5 Le 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu de la manière suivante : à une solution de 6,73 cm³ de diisopropylamine dans 110 cm³ de tétrahydrofurane, sous atmosphère d'argon, refroidie à -70°C, on ajoute 29,5 cm³ de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane. Après 30 minutes, on ajoute ensuite un mélange de
- 10 8,7 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone dans 200 cm³ de tétrahydrofurane et maintient l'agitation 45 minutes à -70°C. On additionne 10 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one dissoute dans 60 cm³ de tétrahydrofurane puis agite 20 minutes en laissant le mélange revenir à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 400 cm³ d'une solution saturée de
- 15 chlorure d'ammonium, extrait avec du dichlorométhane, lavé 3 fois avec 500 cm³ d'eau puis une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (19 g) est repris par de l'éther isopropylique dans lequel il cristallise. Après filtration et séchage, on obtient
- 20 15,35 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme de cristaux blancs.

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

- 25 La 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone peut être préparée de la manière suivante : à partir de 33,46 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfure dans 318 cm³ d'eau, 318 cm³ d'acide acétique et 318 cm³ d'éthanol, on ajoute à 5°C 129,9 g d'oxone[®]. Après 16 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane, lavé à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium, séché, filtré et concentré à sec sous

pression réduite (2,7 kPa). On obtient 35,57 g de 3,5-difluorobenzyl méthyl sulfone sous forme de cristaux blancs, PF = 135°C.

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

Méthode 2

A une solution de 2,2 g de 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine dans 25 cm³ de dioxane à température ambiante, on ajoute 0,80 g de soude broyée. Après 16 heures à température ambiante, on ajoute 50 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté, la phase organique relavée avec 100 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une meringue blanche qui est cristallisée dans de l'éther d'isopropyle pour obtenir 0,85 g d'un solide fondant à 190°C. Une recristallisation dans 20 cm³ d'éthanol conduit à 0,70 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine fondant à 205°C.

A une solution de 4,77 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 70 cm³ de tétrahydrofurane sous atmosphère d'argon, on ajoute à -70°C, 14 cm³ d'une solution 1,6N de n butyllithium dans l'hexane. Après 1 heure à -70°C, une solution de 6,8 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 30 cm³ de tétrahydrofurane est additionnée puis, 1 heure après, une solution de 2,34 cm³ de chlorure d'acétyle dans 20 cm³ de tétrahydrofurane et la température du mélange réactionnel est élevée à 20°C pendant 1 heure. On ajoute 50 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est décanté, la phase organique lavée avec 100 cm³ d'eau, 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et con-

centrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 14,4 g de 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]méthyl sulfonyleméthyl-(RS)]azétidine sous forme d'une huile jaune [Spectre de R.M.N ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,79 (s : 3H); 3,04 (AB, J = 9 Hz : 2H); 3,27 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,45 (s : 1H); 3,81 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,32 (s : 1H); 4,49 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 10H)].

La 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée selon le mode opératoire suivant : à une solution de 5,0 cm^3 de chlorure d'oxalyle dans 73 cm^3 de dichlorométhane refroidie à -78°C , on additionne une solution de 8,1 cm^3 de diméthylsulfoxyde dans 17,6 cm^3 de dichlorométhane. Après 0,5 heure à -78°C , on coule une solution de 16,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dissous dans 50 cm^3 de dichlorométhane. Après 5 heures à -78°C , 26,6 cm^3 de triéthylamine sont ajoutés goutte à goutte et on laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante. Après 16 heures, le mélange réactionnel est lavé par 4 fois 200 cm^3 d'eau puis par 200 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 9,2 cm, hauteur 21 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (40/60 en volumes) comme éluants et en recueillant des fractions de 200 cm^3 . Les fractions 15 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,9 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one sous forme de cristaux jaunes pâle fondants à 111°C .

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

chlorophényl)méthyl]amine et 11,0 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).

5 Exemple 2

Les (-)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine et (+)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine peuvent être préparées par séparation CLHP sur colonne chirale CHIRALPAK AS (granulométrie 20µm, hauteur 23 cm, diamètre 6 cm) de 0,52 g du racémate préparé à l'exemple 1. En éluant avec le mélange heptane/éthanol (90/10) avec un débit de 80 cm³/min et après avoir concentrées les fractions collectées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 110 mg de (-)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine [α_D] = -6,3° (C = 0,5M dans méthanol) sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C et 134 mg de (+)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine [α_D] = +5,8° (C = 0,5M dans méthanol) sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C.

Exemple 3

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]pyrrolidine et 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]pyrrolidine peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 60 mg de 1-(R*)-[4-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]pyrrolidine, isomère forme A dans 2 cm³ d'éthanol et 2 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 20 mg d'hydroborure de sodium. Après

20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute 0,25 cm³ d'eau, 20 cm³ de dichlorométhane, agite, et sèche le mélange sur sulfate de magnésium, puis filtre et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-
 5 0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions 13 à 18 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 38 mg du mélange des 2
 10 diastéréoisomères formes A 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]pyrrolidine, et 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]pyrrolidine, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) :
 15 1,77 (mt : 4H); de 2,40 à 2,60 (mt : 5H); 2,67 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt : 2H); 3,38 (mt : 1H); de 3,50 à 3,70 (mt : 3H); 4,24 (s : 1H); 4,25 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,83 (t large, J = 9 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); de 7,10 à 7,35 (mt : 8H)].

La 1-(R*)-[4-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]pyrrolidine, isomère forme A, peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,32 g de 1-
 20 {(R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, isomère forme A et 5 mg d'iodure de sodium dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 50 mm³ de pyrrolidine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange
 25 50 mm³ de pyrrolidine, agite pendant 8 heures puis ajoute à nouveau 50 mm³ de pyrrolidine et agite pendant 20 heures à 20°C. On lave le mélange réactionnel par de l'eau puis sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, concentre à sec sous vide (2,7 kPa). Le résidu obtenu est
 30 chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-

0,200 mm, diamètre 1,2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (97,5/2,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 3 cm³. Les fractions 12 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,18 g de 1-(R*)-[4-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche [α]_D²⁰_{365nm} = -22,5° +/- 0,7 (c = 0,5 %; dichlorométhane) [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,51 (mt : 4H); 2,81 (s : 3H); 3,58 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,33 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La 1-[(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthyl-sulfonyl-méthylène]azétidine, isomère forme A, peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 28,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-[(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl]-[(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, et 1-[(R*)-[(4-chlorométhyl)phényl]-[(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, de 32 g de 4-diméthylaminopyridine, dans 500 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 12,4 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle. Après une heure d'agitation à 10°C, puis une heure à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 500 cm³ d'eau, la phase organique séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 6 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 9 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,3 g de 1-[(R*)-[(4-(chlorométhyl)phényl)-[(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophé-

nyl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, isomère forme A, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl](4-chlorophényl)méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,20 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 6 cm³ de chlorure de thionyle. Après 20 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis agite pendant 15 minutes. Le mélange est décanté, la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 1,0 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 4 à 7 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,17 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol et 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-mé-

thyl)]azétidin-3-ol et 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution maintenue sous argon et refroidie à -30°C de 0,58 g du mélange des 2 diastéréoisomères

5 (formes A) 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl) méthylsulfonyl-méthyl)]azétidine, et 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl- méthyl)]azétidine, dans 10 cm³ de toluène anhydre, on ajoute 1,6 cm³ d'une solution 1,5M dans le toluène d'hydru de

10 diisobutylaluminium. Après 15 minutes d'agitation à -30°C, on ajoute à nouveau 1,0 cm³ de cette même solution d'hydru de, puis laisse le mélange revenir à 0°C. Après 30 minutes d'agitation, le mélange agité est additionné de 3 cm³ d'eau et 6 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N puis extrait par 25 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 5 cm³ d'eau, 5 cm³ de

15 saumure, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des

20 fractions de 30 cm³. Les fractions 4 à 12 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,42 g du mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, et 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl

25 phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une laque blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères (formes A) 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl) méthylsulfonyl-méthyl)]azétidine, et 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-

30 (méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl) méthylsulfonyl-

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

Le 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)azétidin-3-one, isomère forme A, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -60°C de $0,55\text{ cm}^3$ de chlorure d'oxalyle, dans 5 cm^3 de dichlorométhane, on coule en 10 minutes $0,90\text{ cm}^3$ de diméthylsulfoxyde. Après 30 minutes d'agitation à -60°C , on ajoute en 15 minutes au mélange une solution de $1,75\text{ g}$ de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-

(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl} azétidin-3-ol, isomère forme A dans 20 cm³ de dichlorométhane. Après 3 heures d'agitation à -60°C, on coule 2,70 cm³ de triéthylamine puis laisse le milieu réactionnel revenir à 0°C. On ajoute alors 20 cm³ d'eau, agite puis décante. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile orangée obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 2 à 15 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,45 g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)azétidin-3-one, isomère forme A, sous la forme d'une meringue jaune.

Le 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)azétidin-3-ol, isomère forme A, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 2,0 g de (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, dans 30 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,605 g d'hydrogénocarbonate de sodium, puis 0,60 cm³ d'épibromhydrine. Après 20 heures d'agitation à 60°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3 cm, hauteur 35 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes pour les fractions 6 à 10, puis 60/40 pour les fractions 18 à 27, puis 50/50) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 15 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 30 cm³ d'éthanol, puis est additionné de 0,20 g d'hydrogénocarbonate de sodium et de 0,2 cm³ d'épibromhydrine. Après 48 heures d'agitation à 20°C puis 24 heures à 35°C, le mélange est filtré, et le filtrat est concentré à sec à 60°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,76 g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-

(méthoxycarbonyl) phényl]méthyl}azétidin-3-ol, isomère forme A, sous la forme d'un solide pâteux.

Le (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 9,2 g de 4-[(RS)-

5 amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute 2,51 g d'acide D-(-)-tartrique. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue crème obtenue est dissoute dans 50 cm³ d'éthanol contenant 5% d'eau et la solution résultante est laissée cristalliser pendant 20 heures à 20°C. Les cristaux sont filtrés,

10 lavés avec l'éthanol à 5% d'eau, essorés, puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,4 g de cristaux blancs que l'on nomme « cristaux A » [et que l'on conserve pour la préparation ultérieure du deuxième énantiomère (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle]]. Les liqueurs mères sont concentrées à sec, et on obtient une meringue blanche (8,1 g)

15 qui est dissoute dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est additionnée de 50 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient un solide jaune, que l'on dissout dans 100 cm³ de méthanol. La solution

20 obtenue est additionnée de 1,85 g d'acide L-(+)-tartrique et la solution résultante est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une meringue crème qui, une fois dissoute dans 27 cm³ d'éthanol à 4% d'eau, est laissée cristalliser pendant 20 heures à 20°C. Les cristaux sont filtrés, lavés avec de l'éthanol à 4% d'eau, essorés, puis séchés sous

25 pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,4 g de cristaux de L-(+)-tartrate de (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, que l'on recrystallise dans 60 cm³ d'éthanol à 5% d'eau. Après essorage, puis séchage, on obtient 2,78 g de cristaux blancs que l'on dissout dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est additionnée de 100 cm³

30 d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, décantée. La phase organique est lavée

avec 50 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,1 g de (+)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc.

Le 4-[(RS)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle peut être
5 préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 16,3 g de 4-[(RS)-phtalimido-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle dans 200 cm³ de méthanol, on ajoute 3,9 cm³ d'hydrate d'hydrazine. Après 5 heures d'agitation à la température du reflux puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est filtré, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite
10 (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par un mélange de 200 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Après 15 minutes d'agitation, la suspension résultante est filtrée, le filtrat décanté en ampoule à décanter, et la phase organique est lavée par 50 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,4 g de 4-[(RS)-
15 amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile jaune pâle.

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

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

Le 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 2,75 g de 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, dans 200 cm³ de méthanol à 20°C, on ajoute lentement par petites fractions (il se produit un échauffement du milieu jusqu'à 50°C), 1,21 g de borohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est concentré à volume réduit puis additionné de 150 cm³ de dichlorométhane et en agitant de 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,5N. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,5 g de 4-[(RS)-(4-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'une huile incolore qui cristallise lentement à 20°C, et qui sera utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Le 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -22°C de 19,3 g de chlorure de l'acide téréphtalique monométhylester dans 200 cm³ de tétrahydrofuranne,

on ajoute sous argon 27,4 cm³ de tri-n-butylphosphine. Après 20 minutes d'agitation à -22°C, on coule en maintenant cette température, une solution de bromure de 4-chlorophénylmagnésien (préparée à partir de 19,15 g de bromo-4-chlorobenzène, de 2,43 g de magnésium et un cristal d'iode dans
 5 100 cm³ d'oxyde de diéthyle au reflux). Après 30 minutes d'agitation à -22°C, on ajoute lentement 150 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, laisse le mélange revenir à 20°C puis dilue le milieu avec 200 cm³ d'oxyde de diéthyle. La suspension blanche obtenue est filtrée, le solide est lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau, puis par 2 fois 50 cm³ de d'oxyde de diéthyle. On obtient après
 10 essorage puis séchage sous pression réduite (2,7 kPa), 16,2 g de 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc fondant à 170°C

Exemple 4

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)]-3-
 15 [(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, et 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluoro-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl pyrrolidine peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 50 mg de
 (+)-1-[4-(R*)-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthyl-sulfonyl-
 20 méthylène]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl] pyrrolidine, isomère forme B, de 1,5 cm³ d'éthanol, de 1,5 cm³ de dichlorométhane, et de 18 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 8 heures à 50°C puis 48 heures à 20°C. On obtient 50 mg du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]azétidin-1-
 25 yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, et 1-[4-[(R*)-(4-chlorophényl)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]azétidin-1-yl)méthyl]benzyl]pyrrolidine, sous la forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm). On observe un mélange de diastéréoisomère 60/40, * 1,79 (mt : 4H); de 2,45 à 2,60 (mt : 5H); 2,67 (s : 3H); de 3,10 à 3,30

(mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,57 et 3,60 (2s : 2H en totalité); 3,65 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 4,26 et 4,30 (2s : 2H en totalité); 6,84 (tt, $J = 9$ et 2 Hz : 1H); 6,96 (mt : 2H); de 7,25 à 7,40 (mt : 8H).

La (+)-1-[4-(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl)méthyl]benzylpyrrolidine, isomère forme B peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de à partir de 0,50 g de 1-[(R*)-4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, 5 mg d'iodure de sodium, 15 cm³ de dichlorométhane, et 0,190 g de pyrrolidine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 1,5 cm, hauteur 20 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et méthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 20 à 40 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,28 g de (+)-1-[4-(R*)-(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl)méthyl]benzylpyrrolidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche. $[\alpha]^{20}_{365\text{nm}} = +26,8^\circ \pm 0,8$ ($c = 0,5$ %; dichlorométhane) [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); 2,50 (mt : 4H); 2,80 (s : 3H); 3,57 (s : 2H); 3,84 (mt : 2H); 4,34 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,84 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

La 1-[(R*)-4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 7,3 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-[(R*)-4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol et 1-[(R*)-4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, de 8,2 g de 4-diméthylaminopyridine, de 150 cm³ de

dichlorométhane, et 3,2 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 15 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,50 g de 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(3,5-difluorophénylméthylsulfonyl)méthylène]azétidine, isomère forme B, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 11,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-((R*)-[4-chlorophényl][4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol et 1-((R*)-[4-chlorophényl][4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, de 250 cm³ de dichlorométhane, et 3,1 cm³ de chlorure de thionyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,2 bar d'argon en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 9 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 7,3 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R*)-[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol et 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, peut
 5 être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 18,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxyloxy-carbonyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-
 10 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, 150 cm³ de toluène anhydre, et 100 cm³ d'une solution à 20% dans le toluène d'hydruure de diisobutylaluminium. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm), sous une pression de 0,1 bar d'argon en éluant avec un mélange
 15 cyclohexane et acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 15 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 11,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)
 20 méthyl]azétidin-3-ol, et 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(hydroxy-méthyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue blanche.

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)
 25 (méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 11,2 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 350 cm³ de tétrahydrofuranne, 34 cm³ d'une solution 1,6N de n-butyllithium dans
 30 l'hexane, de 11,2 g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)

phényl]méthyl} azétidin-3-one, isomère forme B, et 5,5 cm³ de chlorure d'acétyle. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 21 g d'une meringue crème encore impure que l'on chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 11 à 30 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20,0 g du mélange des 2 diastéréoisomères formes B 3-acétoxy-1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(R)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, et 3-acétoxy-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl)-3-[(S)-(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

La 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme B, peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 8,7 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 350 cm³ de dichlorométhane, de 14,2 cm³ de diméthylsulfoxyde, de 29,0 g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-ol, isomère forme B, et 43 cm³ de triéthylamine. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 4 cm, hauteur 40 cm), en éluant avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 7 à 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 15,5 g de 1-((R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl}azétidin-3-one, isomère forme B, sous la forme d'une huile orange.

Le 1-[(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]azétidin-3-ol, isomère forme B, peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 25,5g de (-)-4-[1-(R*)-amino-1-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, de 250 cm³ d'éthanol, 7,9 g d'hydrogénocarbonate de sodium, et
 5 7,7 cm³ d'épibromhydrine. On obtient 29 g de 1-[(R*)-(4-chlorophényl)[4-(méthoxycarbonyl)phényl]méthyl]azétidin-3-ol, isomère forme B, sous la forme d'une huile jaune.

Le (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, peut être préparé en effectuant deux recristallisations successives des cristaux blancs
 10 (3,4 g) nommés « cristaux A » de l'exemple 3, dans 68 cm³ d'éthanol à 5% d'eau au reflux. Les cristaux obtenus sont filtrés, essorés puis séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,2 g de D-(-)-tartrate de (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme de cristaux blancs que l'on dissout dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution
 15 obtenue est additionnée de 50 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, agitée, puis décantée. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,9 g de (-)-4-[(R*)-amino-(4-chlorophényl)méthyl]benzoate de méthyle, sous la forme d'un solide blanc. $[\alpha]_{20^{\circ}\text{C}, 365\text{ nm}} = -58,1^{\circ} \pm 1$ ($c =$
 20 0,5%)

Exemple 5

La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(RS)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-
 25 difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 2 cm³ de méthanol, de 2 cm³ de dichlorométhane, et de 25 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du

dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm³. Les fractions 2 à 5 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 83 mg de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(RS)-(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N

5 ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,60 à 2,70 (mt : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,31 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,73 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,92 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 6,85 à 7,00 (mt : 6H); 7,21 (mt : 2H)].

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

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

Le 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant de la façon suivante : A une

20 solution refroidie à -60°C de 1,3 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute sous argon en 10 minutes 4 cm³ de n-butyl lithium à 1,6 N dans l'hexane. Après 45 minutes d'agitation à -70°C, on coule en 10 minutes une solution de 1,5 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-one dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne. Après 3 heures

25 d'agitation à -70°C, le mélange réactionnel est laissé revenir à température ordinaire, puis est additionné de 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange est décanté, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris avec 20 cm³ d'un mélange de

cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes), la suspension obtenue est filtrée, le solide est essoré, puis séché à l'air. On obtient, 2,2 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs fondant à 145°C.

- 5 La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-one peut-être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 2) à partir de 4 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-ol, 2,6 cm³ de diméthylsulfoxyde, 7,7 cm³ de triéthylamine, 7,7 cm³ de chlorure d'oxalyle, et 100 cm³ de dichlorométhane. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice
- 10 (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 3 cm, hauteur 30 cm) avec comme éluant un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (1/1 en volumes). Les fractions obtenues sont évaporées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 3,2 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-one, sous la forme de cristaux crèmes fondant à 70°C.
- 15 Le 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 6 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]amine, 2,5 cm³ d'épibromhydrine, 2,6g de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'éthanol. On obtient 4 g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux beiges fondant à 115°C.
- 20 La 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension refroidie sous argon à 10°C de bromure de thièn-2-yl-magnésien (préparée à partir de 1,29 g de magnésium et 3,22 cm³ 2-bromothiophène dans 75 cm³ d'oxyde de diéthyle), on coule goutte à goutte une solution de 5 cm³ de thiophen-2-yl-carbonitrile dans 50 cm³ d'oxyde de
- 25 diéthyle. Après 1 heure et 30 minutes de reflux, le milieu réactionnel est refroidi à 5°C puis on coule goutte à goutte 20 cm³ de méthanol, filtre la suspension, lave le solide avec du méthanol. Le filtrat obtenu une solution marron . Sous argon, on ajoute à cette solution 2,45 g de borohydrure de sodium, en plusieurs fois. Le mélange est agité à température ambiante

pendant 16 heures, puis est dilué par de l'éthyle acétate et additionné d'eau lentement. la phase organique est extraite, lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kpa) à 55°C. On obtient une huile marron qui est chromatographiée sur colonne de
 5 gel de silice (granulométrie 0,2-0,063 mm, diamètre 8 cm, hauteur 25 cm) et éluée par un mélange cyclohexane et acétate d'éthyle (90/10 puis 85/15 en volumes). Les fractions 21 à 30 sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (2,7 kpa) . On obtient 11g de 1-[bis-(thièn-2-yl)-méthyl]amine, sous la forme d'un solide cristallisé.

10 **Exemple 6**

La 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(RS)-méthylsulfonyl-phényl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-(méthylsulfonyl-phényl-méthylène) azétidine, de 2 cm³ de méthanol, de 2 cm³ de dichlorométhane, et de 25 mg
 15 d'hydroborure de sodium. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm³. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient
 20 35 mg de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(RS)-méthylsulfonyl-phényl-méthyl] azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,24 (s : 3H); 2,27 (s : 3H); 2,53 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,58 (s : 3H); 3,19 (mt : 2H); 3,49 (mt : 1H); 3,69 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); de 6,95 à 7,45 (mts : 13H)].

25 La 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-(méthylsulfonyl-phényl-méthylène)azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,48 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[méthylsulfonyl-phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol dans 25 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute 0,125 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, puis par petites fractions 0,465 g de 4-

diméthylaminopyridine. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 80 cm³ d'eau, par 80 cm³ de saumure, séché sur sulfate de magnésium, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice
 5 (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 17 cm, diamètre 3,2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 5 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec de l'oxyde de diisopropyle, le
 10 solide est filtré, essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,25 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-(méthylsulfonyl-phényl-méthylène) azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre RMN dans DMSO-d₆, T=300K, δ en ppm (250 Mhz) : 2,23 (6H, s, 2 Ph-CH₃), 2,98 (3H, s, SCH₃), 3,76 (2H, s, NCH₂), 4,20 (2H, s, NCH₂), 5,55 (1H, s, NCH), 7,10 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,32 (4H, d, J=7Hz, 4 CH arom.), 7,43 (5H, s, Phényle)].
 15

Le 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)-phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,59 g de bromo(bis-p-tolyl)méthane, dans 20 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 0,6 g de chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol puis
 20 0,3 g de carbonate de potassium. Après 1 heure et 15 minutes de chauffage à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C et filtré. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06mm, diamètre 4 cm, hauteur 16 cm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et
 25 d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 8 à 13 sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 0,48 g de 1-[bis-(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous la forme d'un solide blanc .

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

Le chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 2,62 g de
5 3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]-1-(vinylloxycarbonyl)azétidin-3-ol dans 12,6 cm³ de dioxane, on ajoute 12,6 cm³ d'une solution 6,2N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange est concentré à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 25 cm³ d'éthanol, porté au reflux pendant 1 heure puis
10 laissé revenir à 20°C et filtré. Le solide est rincé avec de l'oxyde de diéthyle, puis essoré et séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,89 g de chlorhydrate de 3-[(méthylsulfonyl)phényl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs.

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

Le 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 1), à

partir de 47 cm³ de diisopropylamine, de 205,6 cm³ de solution de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane, de 2,2 litres de tétrahydrofurane, de 50 g de benzyl-méthylsulfone et de 69,6 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-one. On obtient 94,3 g de 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthyl-
 5 (RS)]azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs.

Exemple 7

La 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-(RS)-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-
 10 difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 2 cm³ de méthanol, de 2 cm³ de dichlorométhane, et de 20 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 48 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec du
 15 dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm³. Les fractions 3 à 7 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 95 mg de 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-(RS)-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine, sous la forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,57 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,66 (s :
 20 3H); de 3,15 à 3,30 (mt : 2H); de 3,30 à 3,50 (mt : 1H); 3,66 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); de 6,75 à 7,35 (mt : 11H)].

La 1-[bis-(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 1,15 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-
 25 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, 30 cm³ de dichlorométhane, de 0,264 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,98 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 25 cm), sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate

d'éthyle et cyclohexane (15/85 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 60 cm³, 0,55 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine sous la forme d'un solide blanc fondant à 178°C.

- 5 Le 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A un mélange refroidi à -60°C de diisopropylamine et de 10 cm³ de tétrahydrofurane, on coule en 10 minutes 3,65 cm³ d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane, agite pendant 10 minutes à -30°C puis refroidit
- 10 à -70°C. On ajoute ensuite en 20 minutes une solution de 1,2 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone dans 30 cm³ de tétrahydrofurane. Après 30 minutes d'agitation à -70°C, le mélange est additionné en 30 minutes d'une solution de 1,5 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 10 cm³ de tétrahydrofurane. Après 2 heures d'agitation à -70°C, le mélange
- 15 réactionnel est ramené à température ordinaire, puis additionné de 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et de 100 cm³ de dichlorométhane. Le mélange est décanté, la phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une
- 20 colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 9 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,95 g de 1-
- 25 [bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc, fondant à 170°C (décomposition).

La 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 (méthode 2), à partir de 0,7 cm³ de

chlorure d'oxalyle, 16 cm³ de dichlorométhane, 1,12 cm³ de diméthylsulfoxyde, 2 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-ol, et de 3,7 cm³ de triéthylamine. On obtient 1,55 g de 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-one, sous la forme d'une huile qui cristallise à 20°C.

Le 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit par KATRITSKY A. R. dans J. Heterocycl. Chem, **31**, 271 (1994), à partir de 4,9 g de [bis(3-fluorophényl)méthyl]amine et 1,78 cm³ d'épichlorhydrine.

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

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

Exemple 8

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl}azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-
 5 [(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 2 cm³ de méthanol, de 2 cm³ de dichlorométhane, et de 30 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 24 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar
 10 d'argon avec du dichlorométhane et en recueillant des fractions de 4 cm³. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(RS)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl}azétidine, sous la forme d'une laque blanc cassé [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,39
 15 (mt : 2H); de 2,50 à 2,65 (mt : 1H); 2,60 (s : 3H); 3,20 (mt : 2H); 3,47 (mt : 1H); 3,66 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,89 (t large, J = 7,5 Hz : 4H); 4,20 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); de 6,35 à 6,50 (mt : 2H); 6,67 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,10 à 7,40 (mt : 9H)].

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,83 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-
 20 3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine-3-ol, de 20 cm³ de dichlorométhane, de 0,18 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,75 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient 0,40 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)
 25 méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme d'une meringue blanche.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 5, à partir de 1,55 g de 1-(3-méthylsulfonylméthyl-

phényl)azétidine, de 5,2 cm³ de solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane, de 30 cm³ de tétrahydrofurane et de 2,11 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one. On obtient 0,83 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(azétidin-1-yl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl-
5 (RS)]azétidine-3-ol, sous la forme d'un solide ocre, fondant à 172°C.

La 1-(3-méthylsulfonylméthyl-phényl)azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A un mélange refroidi à 0°C de 10 cm³ d'eau, de 5 cm³ d'acide acétique, 1,5 cm³ d'acide sulfurique 36N, et de 6,15 g d'oxone, on ajoute une solution de 1,9 g de 1-(3-méthylsulfonylméthyl-phényl)azétidine
10 dans 10 cm³ d'éthanol. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 100 cm³ d'eau, 100 cm³ d'acétate d'éthyle, puis est neutralisé en agitant avec de l'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange obtenu est décanté, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa).
15 On obtient 1,55 g de 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]azétidine, sous la forme d'une gomme brun clair.

La 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 4,6 g de 1-iodo-3-(méthylsulfonylméthyl)-benzène, dans 60 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute
20 sous argon 2,57 g de tertbutylate de potassium, 0,64 g de chlorure de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocényl palladium, 1,49 g de 1,1'-bis-(diphénylphosphino)ferrocène, 0,12 g d'iodure de cuivre, et 2,0 g d'azétidine. Après 3 heures de chauffage à la température du reflux, le mélange réactionnel est refroidi à température ordinaire, et filtré sur célite, en lavant
25 celle ci ensuite avec 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Le filtrat et le lavage réunis sont acidifiés avec 120 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, puis décantés. La phase aqueuse est additionnée de 60 cm³ d'acétate d'éthyle, puis est alcalinisée avec de l'hydrogénocarbonate de sodium et le mélange est décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et

concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,5 cm, hauteur 50 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 1 à 3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,9 g de 1-[3-(méthylsulfanylméthyl)-phényl]azétidine, sous la forme d'une huile.

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

Le 1-iodo-3-(méthylsulfanylméthyl)-benzène peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 25 g de bromure de 3-iodobenzyle dans 80 cm³ de N,N-diméthylformamide, on ajoute 6,4 g de méthylthiolate de sodium. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 250 cm³ d'eau, de 200 cm³ d'acétate d'éthyle et est agité puis décanté. La phase organique est lavée par 4 fois 200 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 22 g de 1-iodo-3-(méthylsulfanylméthyl)-benzène, sous la forme d'une gomme.

Exemple 9

Le mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-(R*)-{4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl]benzyl}-1H-imidazole et 1-(R*)-{4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl]benzyl}-1H-imidazole, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 50 mg de 1-[(R*)-4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, isomère

forme A, dans 1 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 13,6 mg d'imidazole. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est directement chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 7 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,1 bar d'argon avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 4 cm³. Les fractions 4 à 9 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20 mg du mélange des 2 diastéréoisomères formes A 1-(R*)-4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(R)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]-1H-imidazole, et 1-(R*)-4-[(4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(S)]-3-imidazolyl-azétidin-1-yl}méthyl]benzyl]-1H-imidazole sous la forme d'une laque blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : on observe un mélange de diastéréoisomères, * 2,64 (s : 3H); 3,42 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,50 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,75 (mt : 1H); 4,31 (d large, J = 8 Hz : 1H); 4,40 (s : 1H); 4,54 et 4,55 (2s : 2H en totalité); 4,72 (s : 1H); 6,84 (mt : 2H); 6,87 (s : 1H); 6,95 (mt : 1H); 7,11 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 12H)].

Exemple 10

Le (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-phényl-méthanone O-méthyl oxime, mélange des 2 isomères Z et E, peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de 0,80 g de 1-benzhydryl 3-benzoyl azétidine dans 30 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,286 g de chlorhydrate de O-méthylhydroxylamine, et 0,32 g d'acétate de sodium. Après 24 heures d'agitation à la température du reflux, le mélange réactionnel est laissé refroidir à température ordinaire, et filtré. Le filtrat est concentré à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ de dichlorométhane, et la solution est additionnée de 20 cm³ d'eau et d'acide chlorhydrique 1N en agitant jusqu'à pH acide. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa).

Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 36 cm, diamètre 3,8 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (95/5, 92/8 puis 80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 8 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,20 g de (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)-phényl-méthanone O-méthyl oxime, mélange des 2 isomères Z et E, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, d en ppm). On observe un mélange d' isomère 65/35, * 2,68-3,02 et de 3,25 à 3,90 (mts : 5H en totalité); 3,76 et 3,80 (2s : 3H en totalité); 4,26 et 4,38 (2s : 1H en totalité); de 7,10 à 7,50 (mt : 15H)].

La 1-benzhydryl 3-benzoyl azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à 0°C de 11,5 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique-N-méthoxy-N-méthylamide dans 350 cm³ de tétrahydrofuranne, on coule goutte à goutte sous argon 112 cm³ d'une solution 1M de bromure de phénylmagnésien dans le tétrahydrofuranne, puis laisse revenir le mélange à température ordinaire. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 400 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis de 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Après agitation, le mélange est décanté, la phase aqueuse réextraite avec 250 cm³ d'acétate d'éthyle, et les deux phases organiques réunies sont lavées par 2 fois 250 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, puis filtrées et concentrées à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec 50 cm³ d'oxyde de diisopropyle, la suspension est filtrée, le solide essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 9,76 g de 1-benzhydryl 3-benzoyl azétidine, sous la forme d'un solide crème.

L'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique-N-méthoxy-N-méthylamide peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une suspension de

4,0 g de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine dans 250 cm³ de dichlorométhane, on ajoute en agitant 13,35 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique, et 1,0 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. A ce mélange mis sous argon et refroidi à +5°C, on ajoute 6,92 g de chlorhydrate de 1-(3-
5 diméthylaminopropyl) 3-éthylcarbodiimide et 8,8 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. Après 3 heures d'agitation à +5°C puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 200 cm³ d'eau, puis décanté. La phase organique est lavée par 300 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le
10 résidu est agité avec 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle, la suspension filtrée, et le solide est essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 10,76 g d'acide (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carboxylique-N-méthoxy-N-méthylamide, sous la forme d'un solide crème.

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

Le (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carbonitrile peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 40 g de méthylsulfonate de 1-benzhydryl-azétidin-3-yle dans 350 cm³ de N,N-diméthylformamide, on ajoute goutte à

goutte une solution de 18,54 g de cyanure de sodium dans 25 cm³ d'eau puis chauffe le mélange à 65°C. Après 24 heures d'agitation à 65°C, le mélange réactionnel, laissé revenir à température ordinaire, est versé ensuite en agitant dans un mélange de 550 cm³ d'eau et de 300 g de glace. La
5 suspension obtenue est filtrée, le solide est lavé par 3 fois 110 cm³ d'eau, puis dissous dans 350 cm³ de dichlorométhane. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est agité avec 200 cm³ d'oxyde de diisopropyle, la
10 suspension filtrée, le solide essoré puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 28,4 g de (1-benzhydryl-azétidin-3-yl)carbonitrile, sous la forme d'un solide rose crème.

Le méthylsulfonate de 1-benzhydryl-azétidin-3-yle peut être préparé en opérant à partir de 100 g de 1-benzhydryl-azétidin-3-ol, de 800 cm³ de dichlorométhane, de 31 cm³ de chlorure de méthylsulfonyl et de 35 cm³ de
15 pyridine. Le produit brut obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 50 cm, diamètre 11 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20, 75/25, puis 70/30 et 60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 1 litre. Les fractions 12 à 31 sont
20 réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 Kpa). On obtient 66 g de méthylsulfonate de 1-benzhydryl-azétidin-3-yle, sous la forme d'un solide blanc jaune.

Le 1-benzhydryl-azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit par Alan R. KATRITZKY et coll, dans J. Heterocyclic Chem.; 31, 271
25 (1994).

Exemple 11

La 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]pyrrolidine-(RS) peut être préparée en opérant comme il est

décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène)phényl]pyrrolidine, de 1,5 cm³ de méthanol anhydre, de 1,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et de 30 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures
 5 à 20°C, puis 8 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 8 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions 22 à 28 sont réunies et
 10 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm³ de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 18 mg de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthyl]phényl]pyrrolidine-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,01 (mt : 4H); 2,59 (mt : 1H);
 15 2,61 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt : 2H); 3,27 (mt : 4H); de 3,40 à 3,55 (mt : 1H); 3,66 (mt : 1H); 4,20 (d, J = 12 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); de 6,45 à 6,65 (mt : 3H); de 7,10 à 7,35 (mt : 9H)].

La 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène)phényl]pyrrolidine peut être préparée en opérant comme il est
 20 décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,1 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle et 0,5 g de 4-diméthylaminopyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) sous une
 25 pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol comme éluant (98,5/1,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. La fraction 4 est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient après recristallisation dans 5 cm³ d'oxyde de diéthyle 0,5 g de 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-
 30 méthylène)phényl]pyrrolidine, sous la forme d'un solide fondant à 133°C.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être obtenu en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 5, à partir de 0,5 g de 1-[3-(méthylsulfonylméthyl)phényl]pyrrolidine, de 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-
 5 3-one de 15 cm³ de tétrahydrofurane et de 1,4 cm³ d'une solution 1,6 N de n butyllithium dans l'hexane. On obtient 0,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol sous forme d'un solide crème.

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

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

Exemple 12

L'ester tert-butyl de l'acide N-(RS)-[3-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-
 25 3-yl)méthylsulfonyl-méthyl}phényl]-N-méthyl-carbamique peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de l'ester tert-butyl de l'acide N-[3-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène}phényl]-N-méthyl-carbamique, de 1,5 cm³ de

méthanol anhydre, de 1,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et de 30 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est agité avec 10 cm³ d'oxyde de diisopropyle, le solide est filtré, essoré, puis séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 94 mg d'ester tert-butyl de l'acide N-(RS)-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthyl}phényl]-N-méthyl-carbamique, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,36 (s : 9H); 2,46 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,75 (s : 3H); de 3,00 à 3,55 (mt : 4H); 3,17 (s : 3H); 4,45 (s : 1H); 4,78 (d, J = 11 Hz : 1H); de 7,20 à 7,50 (mt : 12H)].

L'ester tert-butyl de l'acide N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène}phényl]-N-méthyl-carbamique peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 5,6g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol, de 100 cm³ de dichlorométhane, de 1,59 g de chlorure de méthylsulfonyl et de 4,5 g de 4-diméthylaminopyridine. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm et poids en silice 250 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (30/70 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 12 à 18 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kpa). On obtient 3,2g de l'ester tert-butyl de l'acide N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène}phényl]-N-méthyl-carbamique sous la forme d'une meringue blanche.

Le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol peut-être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 5, à partir de 3,8 g d'ester tert-butyl de l'acide N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthyl-carbamique, de

50 cm³ de tétrahydrofurane, de 9,5 cm³ d'une solution de n-butyl lithium 1,6N dans l'hexane, et de 3,82 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one. Le produit brut est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm, poids en silice 250 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane et éthanol (99/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 500 cm³. Les fractions 10 à 16 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,6 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutyloxycarbonyl-N-méthylamino)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'une meringue.

L'ester tert-butyl de l'acide N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthyl-carbamique peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution de 3 g de N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthylamine dans 80 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 3,7 g de di-tert-butyl di-carbonate. Après 20 heures d'agitation à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 100 cm³ d'eau, puis décanté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4 cm et poids en silice 300g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (45/55 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 11 à 16 sont réunies, et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,8 g d'ester tert-butyl de l'acide N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthyl-carbamique, sous la forme d'une gomme qui cristallise.

La N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthylamine peut être obtenue en opérant de la façon suivante : On chauffe à 50°C pendant 3 heures, sous argon, un mélange de 9,65 cm³ d'acide formique et de 19,63 cm³ d'anhydride

acétique, puis laisse revenir la solution obtenue à température ordinaire. On coule 40 cm³ de tétrahydrofuranne et refroidit le milieu à -20°C. Après 2 heures d'agitation à -20°C on coule une solution de 14,8 g de 3-(méthylsulfonylméthyl)-phénylamine en maintenant la température. Après

5 2 heures d'agitation à -20°C, puis 48 heures à 20°C, le mélange est filtré, le solide est essoré, puis lavé avec 3 fois 50 cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient un solide A. Le filtrat est concentré à demi volume, la suspension résultante est filtrée, le solide est essoré, lavé avec de l'oxyde de diisopropyle, et séché. On obtient un solide

10 B. Les deux solides A et B sont réunis, et repris par 375 cm³ de tétrahydrofuranne et le mélange, refroidi à 0°C est additionné en 20 minutes de 80 cm³ d'une solution 2M de complexe borane diméthylsulfure dans le tétrahydrofuranne, puis porté à la température du reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel, refroidi à +5°C, est additionné en 20 minutes de 60 cm³

15 de méthanol, agité pendant une heure à température ambiante, puis additionné d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à un pH de 1. Le mélange est porté au reflux pendant une heure, puis additionné de 300 cm³ d'eau et d'une solution d'hydroxyde de sodium 3N, jusqu'à pH 8. Le mélange résultant est extrait par 500 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée

20 successivement par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, et par de la saumure, puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ d'acide sulfurique 4N, la solution obtenue est lavée par 100 cm³ d'acétate d'éthyle, puis alcalinisée jusqu'à pH 8 avec de l'hydroxyde de

25 sodium 3N et avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, puis est extraite avec 2 fois 75 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 8,98 g de N-[3-(méthylsulfonylméthyl)-phényl]-N-méthylamine sous la forme d'un solide rose.

La 3-(méthylsulfonylméthyl)-phénylamine peut être préparée en opérant de la façon suivante : On chauffe au reflux une suspension de 23,7 g de 1-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitrobenzène dans 150 cm³ de méthanol et 65 cm³ d'acide chlorhydrique à 36%, puis ajoute avec précaution en 10 minutes, par
5 petites fractions, 18,5 g de fer. Après 4 heures de reflux puis 20 heures d'agitation à température ordinaire, le mélange réactionnel est additionné de 5 g de fer, puis chauffé à nouveau au reflux pendant une heure puis 20 heures à température ordinaire. Le mélange est ensuite alcalinisé jusqu'à
10 pH 9 avec de l'ammoniaque et avec de l'hydrogénocarbonate de sodium, puis extrait avec 3 fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 14,9 g de 3-(méthylsulfonylméthyl)-phénylamine, sous la forme d'une poudre beige.

Le 1-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitrobenzène peut être préparé en chauffant au
15 reflux 23,8 g de chlorure de 3-nitrobenzyle, 20 g de méthylsulfinate de sodium et de 250 cm³ d'éthanol absolu. On obtient 23,74 g de 1-(méthylsulfonylméthyl)-3-nitrobenzène, sous la forme d'une poudre blanche.

Exemple 13

La N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-
20 méthyl)phényl]-N-méthyl-amine-(RS) peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène)phényl]-N-méthyl-amine, de 1,5 cm³ de méthanol anhydre, de 1,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et de 45 mg d'hydroborure de sodium, en agitant
25 pendant 20 heures à 20°C puis pendant 5 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 10 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20, puis 60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions 20 à

26 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm³ de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 20 mg de N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthyl}phényl)-N-méthyl-amine-(RS), sous la forme d'une

5 poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,50 à 2,65 (mt : 1H); 2,60 (s : 3H); 2,82 (d, J = 5 Hz : 3H); 3,18 (mt : 2H); de 3,35 à 3,50 (mt : 1H); 3,64 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,80 (mt : 1H); 4,18 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); de 6,50 à 6,70 (mt : 3H); de 7,10 à 7,35 (mt : 9H)].

10 La N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène}phényl)-N-méthyl-amine peut être préparée en opérant de la façon suivante : On agite pendant 20 heures 2,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(N-tertbutoxycarbonyl-N-méthylamino)phényl]méthylsulfonyl-méthylène]azétidine dans 30 cm³ de dioxane et 30 cm³ d'une

15 solution de dioxane chlorhydrique 4,7N . Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2,7 kpa), repris par 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'acétate d'éthyle, agité et neutralisé avec précaution par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, traitée au noir animal puis

20 concentrée sous pression réduite (2,7 kpa) jusqu'à un volume d'environ 25 cm³, ensuite filtrée, concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 1,3 g de N-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène}phényl)-N-méthyl-amine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 228°C.

25 **Exemple 14**

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine-(RS) peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 1,5 cm³

de méthanol anhydre, de 1,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et de 15 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est agité avec 5 cm³ de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 82 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine-(RS), sous la forme d'une poudre
 5 blanche [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,84 (s : 3H); 3,08 (mt : 2H); de 3,25 à 3,40 (mt : 1H); de 3,45 à 3,65 (mt : 2H); 4,45 (s : 1H); 5,13 (d, J = 10,5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,50 (mt : 8H); 8,11 (s large : 2H); 8,15 (s large : 1H)].

10 La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 3,16 g de 3-acétoxy-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidine dans 40 cm³ de dioxane, on ajoute par fractions 0,96 g de
 15 soude broyée. Après 1 heure d'agitation à température ordinaire, le mélange réactionnel est additionné de 200 cm³ d'acétate d'éthyle, 200 cm³ d'eau, puis est décanté. La phase organique est lavée par 2 fois 80 cm³ d'eau, puis par 80 cm³ de saumure, séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est
 20 chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 14,5 cm, diamètre 4,8 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 8 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) on
 25 obtient 1,49 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine sous la forme d'une meringue blanche.

La 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)}azétidine peut être préparée en opérant

de la façon suivante : A une solution refroidie à -78°C de 2,0 g de [3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]méthylsulfone dans 35 cm^3 de tétrahydrofurane, on coule goutte à goutte sous argon $4,1\text{ cm}^3$ d'une solution 1,6N de n-butyllithium dans l'hexane. Après une heure d'agitation à -70°C , on ajoute goutte à

5 goutte une solution de 2,0 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 35 cm^3 de tétrahydrofurane. Après 2 heures d'agitation à -78°C , on coule une solution de $0,7\text{ cm}^3$ de chlorure d'acétyle dans 5 cm^3 d'oxyde de diéthyle anhydre puis laisse le mélange revenir à température ordinaire. Après 2 heures et 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est

10 additionné de 100 cm^3 d'eau, et décanté. La phase organique est lavée par 100 cm^3 d'eau, puis par 100 cm^3 de saumure puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie $0,04-0,06\text{ mm}$, diamètre $5,6\text{ cm}$, hauteur 16 cm), en éluant sous une pression de

15 $0,5\text{ bar}$ d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (10/90 puis 40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3 . Les fractions 37 à 52 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite ($2,7\text{ kPa}$). On obtient $3,56\text{ g}$ de 3-acétoxy-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine sous

20 forme d'une meringue blanche.

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

25 blanc.

Exemple 15

La N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-1-yl)méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, mélange de deux diastéréoisomères peut être préparée en opérant comme il est décrit

dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, de 1,5 cm³ de méthanol anhydre, de 1,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et de 45 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 16 heures à 20°C puis pendant 16 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 22 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 17 à 25 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm³ de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 6 mg de N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-1-yl}-méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine, mélange de deux diastéréoisomères, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,20 (s : 6H); 2,53 (t, J = 7 Hz : 1H); 2,65 (s : 3H); de 3,10 à 3,25 (mt : 2H); de 3,30 à 3,45 (mt : 1H); 3,35 (s large : 2H); 3,63 (t large, J = 7 Hz : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,25 (d, J = 11 Hz : 1H); 6,82 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,94 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

La N-[4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl-(RS))-benzyl]-N,N-diméthyl-amine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,93 cm³ d'une solution de diméthylamine 2M dans le méthanol dans 30 cm³ de 1,2-dichloroéthane anhydre, on ajoute sous argon 1,0 g de (RS)-4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)-benzaldéhyde. Après 30 minutes d'agitation à température ordinaire, on ajoute par petites fractions 0,9 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 48 heures d'agitation, le mélange réactionnel est additionné de 2,65 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, de 100 cm³ d'eau et de 100 cm³ de dichlorométhane, puis est décanté. La phase organique est lavée avec 2 fois 80 cm³ d'eau, et avec 80 cm³ de saumure, puis est séchée sur sulfate de

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

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

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

après traitement habituel le produit est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 10,2 cm, hauteur 23 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions
5 de 250 cm³, on obtient 16,6 g de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl]-(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide blanc.

Le mélange des deux diastéréoisomères acétate de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-
10 méthyl-(RS)]azétidin-3-yle peut être obtenu de la manière suivante : en opérant selon l'exemple 1 (méthode 2), à partir de 11,6 g de (3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone, 35,1 cm³ d'une solution 1,6N de n butyllithium dans l'hexane, 19,3 g de 1-[(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-one et 8,8 cm³ de chlorure d'acétyle dans
15 500 cm³ de tétrahydrofurane, on obtient 37,8 g du mélange des deux diastéréoisomères acétate de 1-[(4-chlorophényl)-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-phényl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-yle, sous la forme d'une meringue blanche.

La 1-[(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-one peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 28,32 g de 1-[(4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS)}azétidin-3-ol dans 200 cm³ de diméthylsulfoxyde, on ajoute à température ambiante 46 cm³ de triéthylamine puis on additionne goutte à goutte une solution de 34 g du complexe trioxyde de soufre-pyridine dans 100 cm³
25 diméthylsulfoxyde. Après 0,25 heure à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur de la glace, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lavé par 3 fois 400 cm³ d'eau puis par 400 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne

de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 9,2 cm, hauteur 21 cm), sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) comme éluant et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 9 à 18 sont réunies puis concentrées
5 à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 20,4 g de 1-((4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS))azétidin-3-one sous la forme d'une huile jaune.

Le 1-((4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS))azétidin-3-ol peut être préparé comme il est décrit dans l'exemple 3, en partant de 35,0 g
10 de ((4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl)amine, 8,3 g d'épibromhydrine, 5,1 g d'hydrogénocarbonate de sodium et de 400 cm³ d'éthanol. On isole 30,3 g de 1-((4-chlorophényl)[4-(1,3-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS))azétidin-3-ol.

Le chlorhydrate de ((4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS))amine peut être préparé selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll., J. Med. Chem., 885 (1973) à partir de 67,2 g de 4-([1,3]-dioxolan-2-yl)benzonitrile, 88,2 g de 1-bromo-4-chlorobenzène, 11 g de magnésium et
15 600 cm³ d'éther éthylique. On obtient 42,3 g de ((4-chlorophényl)[4-([1,3]-dioxolan-2-yl)phényl]méthyl-(RS))amine sous forme d'une huile jaune.

20 Exemple 16

La 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine, mélange de deux diastéréoisomères, peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,10 g de 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)
25 méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, de 1,5 cm³ de méthanol anhydre, de 1,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, et de 45 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 16 heures à 20°C puis pendant 16 heures à 50°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice

(granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 25 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 1 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 37 à 42 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm³ de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 8 mg de 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidine, mélange de deux diastéréoisomères, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm). On observe un mélange de diastéréoisomères, de 2,50 à 2,70 (mt : 1H); 2,66 et 2,68 (2s : 3H en totalité); de 3,15 à 3,80 (mt : 4H); de 4,20 à 4,30 (mt : 1H); 4,31 et 4,57 (2s : 1H en totalité); de 6,80 à 7,00 et de 7,10 à 7,40 (mts : 10H en totalité)].

Le 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 6, à partir de 0,52 g d'un mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, de 0,14 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle et de 0,49 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,4 cm, hauteur 20 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³, 0,32 g de (RS)-1-[(4-chlorophényl)-(thièn-2-yl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]azétidine, sous la forme d'un solide blanc, fondant à 176°C.

Le mélange des deux diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple O, à partir de 1,60 cm³ de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane, de 0,83 g de

(3,5-difluorobenzyl)méthylsulfone et de 1,06 g de 1-[(4-Chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-one. On obtient après purification sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 2,8 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange
5 d'acétate d'éthyle et cyclohexane (25/75 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³, 0,55 g du mélange de diastéréoisomères 1-[(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl-(RS)]azétidin-3-ol, sous la forme d'un solide blanc cassé.

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

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

La [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine peut être préparée de la façon suivante : à une suspension refroidie à 10°C de bromure de 4-chlorophénylmagnésien (préparée à partir de 19,15 g de 4-bromochlorobenzène et 2,43 g de magnésium) dans 120 cm³ d'éther

5 éthylique anhydre, on coule lentement une solution de 10,92 g de 2-thiophénecarbonitrile dans 80 cm³ d'oxyde de diéthyle. Après une heure de reflux, le mélange est refroidi à 10°C, additionné lentement de 40 cm³ de méthanol et ensuite filtré sur supercel. On ajoute sous argon et par petites fractions en 15 minutes 4,54 g de borohydrure de sodium puis agite le milieu

10 réactionnel pendant 20 heures à 20°C. Le mélange obtenu est dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 5 cm, hauteur 42 cm), en éluant

15 sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (4/6 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 6 à 12 concentrées à sec correspondent à 13 g d'imine sous la forme d'une huile jaune que l'on reprend dans 100 cm³ de méthanol. La solution obtenue est additionnée de 2,4 g de borohydrure de sodium, et

20 agitée pendant une heure à 5°C. Le mélange obtenu est dilué avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé avec de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 Kpa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,2 cm, hauteur 40 cm), en éluant

25 sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange d'acétate d'éthyle et cyclohexane (4/6 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. On obtient 11,0 g de [(4-chlorophényl)(thièn-2-yl)méthyl-(RS)]amine, sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 17

Le [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]méthanol-(RS) peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 3, à partir de 0,050 g de, [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]méthanol, de 1,0 cm³ de méthanol anhydre, de 1,0 cm³ de dichlorométhane anhydre, et de 20 mg d'hydroborure de sodium, en agitant pendant 3 heures à 20°C. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 30 à 38 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est agité avec 5 cm³ de pentane, le solide est filtré, essoré et séché. On obtient 13 mg de [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthyl)phényl]méthanol-(RS), sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,75 (t, J = 6 Hz : 1H); 2,52 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,59 (s : 3H); 3,17 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,48 (mt : 1H); 3,65 (mt : 1H); 4,23 (s : 1H); 4,28 (d, J = 11,5 Hz : 1H); 4,70 (d, J = 6 Hz : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 12H)].

Le [3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}méthylsulfonyl-méthylène)phényl]méthanol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à +5°C de 5,1 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyldiméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthylsulfonyl-méthylène]azétidine dans 51 cm³ de tétrahydrofuranne, on coule 17 cm³ d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofuranne. Après 20 minutes d'agitation à froid puis 3 heures à 20°C, le mélange réactionnel est coulé dans un mélange de 200 cm³ d'eau et de 100 cm³ d'acétate d'éthyle, puis décanté. La phase organique est lavée avec

de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 30 cm) en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec un mélange dichlorométhane et éthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 14 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide jaune obtenu est repris par 2 cm³ de dichlorométhane et 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis filtré sur verre fritté et lavé par 2 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient 1,6 g de [3-({1-
 5 [bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl)méthylsulfonyl-méthylène)
 10 phényl]méthanol, sous la forme d'un solide blanc fondant à 214°C.

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

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

chlorophényl)méthyl]-3-[[3-(tert-butyl-diméthylsilyloxyméthyl)phényl]méthyl-sulfonyl-méthyl-(RS)}azétidin-3-ol sous forme d'une gomme.

La tert-butyl-(3-méthylsulfonylméthyl-benzyloxy)diméthyl-silane peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 5,73 g de (3-méthylsulfonylméthyl-phényl)méthanol dans 50 cm³ de N,N-diméthylformamide, on ajoute 4,87 g d'imidazole puis 10,3 cm³ de tert-butylchlorodiméthylsilane. Après 20 heures d'agitation à température ordinaire, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, diamètre 3,5 cm, poids de silice 100 g), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'azote avec du dichlorométhane, et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 2 à 7 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 5,8 g d'une huile qui cristallise à température ordinaire. PF = 75°C.

Le (3-méthylsulfonylméthyl-phényl)méthanol peut être préparé en opérant de la façon suivante : on agite 18 heures à une température proche de 20°C un mélange de 26 g d'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque et 4,6 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 600 cm³ de tétrahydrofuranne. La solution est refroidie à 0°C puis on ajoute successivement 15 cm³ d'acétate d'éthyle, 5 cm³ d'eau, 5 cm³ d'une solution aqueuse à 15% de soude et enfin 30 cm³ d'eau. Le mélange est filtré sur célite, le filtrat repris par 600 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est reprise par 500 cm³ d'eau puis 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée par du chlorure de sodium, décantée, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 10,4 g de (3-méthylsulfonylméthyl-phényl)méthanol, sous la forme d'une gomme.

L'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque peut être préparé de la manière suivante : en opérant selon le mode opératoire de l'exemple 14 à partir de 23,3 g d'acide 3-chlorométhylbenzoïque et 23,3 g de méthanesulfinate de

sodium, on obtient 26 g d'acide 3-(méthylsulfonylméthyl)benzoïque sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Exemple 18

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine peut être
5 préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,15 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthylène)-azétidine dans 3 cm³ d'éthanol anhydre et 3,5 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute sous argon 13 mg de borohydrure de sodium. Après 1 heure et 45 minutes d'agitation, on ajoute à nouveau 14 mg de borohydrure de sodium puis laisse
10 agiter pendant 20 heures à 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50°C, additionné de 9,5 mg d'hydroborure de sodium et laissé agité pendant 2 heures et 30 minutes à 50°C puis refroidi à température ordinaire. On ajoute alors au mélange 0,5 cm³ d'eau, 10 cm³ de dichlorométhane puis 50 mg de sulfate de magnésium, et filtre puis évapore à sec sous pression
15 réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 15 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions 12 à 19 sont réunies et concentrées à sec
20 sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 29 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,75 à 8,90 (mt : 3H); 3,32 (mt : 2H); 3,37 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,22 (s : 1H); de 7,20 à 7,30 (mt : 8H); 7,57 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,67 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H);
25 7,88 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Exemple 19

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthylène)-azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -

70°C, sous argon, de 4,34 g de (phénylsulfonylméthyl)triméthylsilane dans 40 cm³ de diméthyléther, on coule en 5 minutes 12 cm³ d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans l'hexane. Après 30 minutes d'agitation du mélange à 60°C, on coule en 10 minutes une solution de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 30 cm³ de diméthyléther [produit sous la forme de base préparée en traitant 7,35 g du bromhydrate de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dissous dans 30 cm³ d'eau, par 25 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N et extraction de la base obtenue par 30 cm³ d'oxyde de diéthyle, puis séchage et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa)]. Après 45 minutes d'agitation à -70°C, puis 2 heures à 20°C, le mélange réactionnel est additionné de 12 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, de 20 cm³ d'eau, puis extrait par 2 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont par 40 cm³ d'eau, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 puis 85/15 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est triturée dans 10 cm³ d'oxyde de diéthyle, la suspension filtrée, et le solide séché. On obtient 1,17 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthylène)-azétidine, sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, d en ppm) : 3,88 (mt : 2H); 4,29 (mt : 2H); 4,50 (s : 1H); 6,17 (mt : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,56 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,64 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,87 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Le (phénylsulfonylméthyl)triméthylsilane peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -70°C de 3 g de méthyl phényl sulfone dans 40 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on coule en agitant sous argon en 20 minutes 13 cm³ d'une solution 1,6M de n-butyllithium dans

l'hexane. Après 30 minutes d'agitation à -70°C, on ajoute au mélange 2,66 cm³ de triméthylchlorosilane, et arrête le chauffage. Après 4 heures d'agitation à température ordinaire le mélange réactionnel est additionné de 30 cm³ d'eau et extraite par 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique
 5 est lavée par 30 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2, 7 kPa). On obtient 4,34 g de (phénylsulfonylméthyl)triméthylsilane, sous la forme d'un liquide jaune.

Exemple 20

La 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine peut
 10 être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,25 g de 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine dans 20 cm³ d'un mélange 50/50 de dichlorométhane et d'éthanol, on ajoute 0,125 g d'hydroborure de sodium. Après 1 heure d'agitation à 50°C, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C, additionné de 20 cm³ de
 15 dichlorométhane, de 1 cm³ d'eau et de 0,1 g de sulfate de magnésium. Le mélange est filtré, et le filtrat est concentré à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,040 -0,063 mm, hauteur 15 cm, diamètre 1 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et
 20 d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,18 g de 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,80 à 3,00 (mt : 3H);
 25 3,34 (mt : 2H); 3,70 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,57 (ddd, J = 8-5 et 1 Hz : 1H); 7,97 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,07 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,75 (d large, J = 5 Hz : 1H)].

La 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution

- de 0,9 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-2-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,25 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, agite 15 minutes et ajoute 0,9 g de 4-diméthylaminopyridine. Après 3 heures d'agitation à 20°C, on ajoute au
- 5 mélange 30 cm³ d'eau, et 30 cm³ de dichlorométhane, puis la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 25 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar
- 10 d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 4 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,50 g de 2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre jaune.
- 15 Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-2-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : A une solution refroidie à -78°C, sous argon de 2,92 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one et de 3 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 2,13 g de tertibutylate de potassium. Après 3 heures d'agitation à
- 20 -78°C, on laisse le mélange réactionnel revenir à 0°C, puis on ajoute 50 cm³ d'oxyde de diéthyle, 10 cm³ d'eau et 10 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice
- 25 (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 30 cm, diamètre 3 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon d'abord avec du dichlorométhane, puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 8 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une huile
- 30 brune encore impure que l'on chromatographie sur colonne de gel de silice

(granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon d'abord avec du dichlorométhane, puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 5 à 25 sont réunies et
5 concentrées à sec et le résidu obtenu est à nouveau chromatographié sur une même colonne, et dans les mêmes conditions mais en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions 12 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,3 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(pyrid-2-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, sous la
10 forme d'une meringue blanche.

La 2-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 20 g de tungstate de sodium dihydrate, dans 10 cm³ d'eau, on ajoute en agitant sous argon 0,25 cm³ d'acide acétique à 100%, puis 7,0 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine. On chauffe ce mélange à
15 65°C, coule lentement en 15 minutes 10 cm³ d'eau oxygénée à 30%, agite ensuite à 85°C pendant 30 minutes puis refroidit le mélange à +10°C. On ajoute au milieu 1,0 cm³ d'ammoniaque à 32%, 5,0 cm³ d'une solution aqueuse à 37,5% d'hydrogénosulfite de sodium, puis 10 cm³ d'eau et 50 cm³ de dichlorométhane. Le mélange est décanté, la phase organique séchée sur
20 sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile incolore obtenue est délitée avec 50 cm³ d'éther de pétrole et la gomme insoluble est filtrée et reprise par 30 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 3,5 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme d'une
25 huile incolore.

La 2-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 11,0 g de 2-mercaptopyridine dans 105 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, on ajoute lentement 6,2 cm³ d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel dont la température s'est élevée à 30°C, est refroidi à

température ordinaire. Après 2 heures d'agitation, le mélange est extrait par 100 cm³ de dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec à 50°C sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue, est purifiée par distillation sous pression réduite. On obtient
 5 9,0 g de 2-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme d'un liquide incolore, pE = 84°C/45 mm Hg.

Exemple 21

La 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de
 10 0,15 g de 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, de 20 cm³ d'un mélange 50/50 de dichlorométhane et d'éthanol, et de 80 mg d'hydroborure de sodium. On obtient 0,11 g de 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en
 15 ppm) : de 2,75 à 2,95 (mt : 3H); 3,35 (mt : 2H); 3,43 (d, J = 6,5 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 7,54 (ddd, J = 8-5 et 1 Hz : 1H); 8,18 (ddd, J = 8-2,5 et 1,5 Hz : 1H); 8,90 (dd, J = 5 et 1,5 Hz : 1H); 9,11 (dd, J = 2,5 et 1 Hz : 1H)].

La 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,8 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-3-ylsulfonylméthyl) azétidin-3-ol, de 50 cm³ de dichlorométhane, de 0,22 cm³ de chlorure de méthylsulfonyl, et de 0,8 g de 4-diméthylaminopyridine. On obtient 0,50 g de 3-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre crème.
 25

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-3-ylsulfonylméthyl) azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 3,3 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 50 cm³ de

tétrahydrofuranne, de 3,5 g de 3-méthylsulfonyl-pyridine, et de 2,4 g de tertibutylate de potassium. On obtient 1,4 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(pyrid-3-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, sous la forme d'une poudre blanche.

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

- 15 La 3-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A un mélange chauffé à 80°C, sous argon, de 9,4 g de 3-aminopyridine et de 100 cm³ de diméthylsulfure, on ajoute 20 cm³ de nitrite d'isoamyle. Après 2 heures d'agitation à 90°C, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C, puis purifié par distillation fractionnée sous pression réduite. On obtient 8,4 g de 3-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme d'un liquide
- 20 jaune pâle, PE = 90°C/30 mm de mercure.

Exemple 22

- La 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,15 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}
- 25 pyridine, 20 cm³ d'un mélange 50/50 de dichlorométhane et d'éthanol, et de 80 mg d'hydroborure de sodium. On obtient 0,13 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,75

à 2,90 (mt : 1H); 2,88 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,42 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,25 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,75 (d large, J = 6 Hz : 2H); 8,93 (d large, J = 6 Hz : 2H)].

La 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]}-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl} pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 0,8 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-4-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, de 50 cm³ de dichlorométhane, de 0,22 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle, et de 0,8 g de 4-diméthylaminopyridine. Le produit brut est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 20 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (40/60 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 5 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,42 g de 4-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]}-azétidin-3-ylidèneméthylsulfonyl}pyridine, sous la forme d'une poudre cristalline blanche.

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-pyrid-4-yl-sulfonylméthyl) azétidin-3-ol, peut être préparé en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 2,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one, de 50 cm³ de tétrahydrofuranne, de 2,6 g de 4-méthylsulfonyl-pyridine, et de 1,8 g de tertibutylate de potassium. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,063 mm, hauteur 30 cm, diamètre 3 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec du dichlorométhane puis avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 8 à 27 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient une poudre crème que l'on recristallise dans 5 cm³ d'acétonitrile. Les cristaux sont filtrés, essorés, et séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 1,4 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(-

pyrid-4-yl-sulfonylméthyl)azétidin-3-ol, sous la forme de cristaux blancs PF = 130°C

La 4-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 14 g de tungstate de sodium, de 4 cm³ d'eau, de 0,05 cm³ d'acide acétique à 100%, de 3,3 g de 4-méthylsulfonyl-pyridine, de 6,5 cm³ d'eau oxygénée à 30% puis de 0,25 cm³ d'ammoniaque à 32% et de 1 cm³ de solution aqueuse à 37,5% d'hydrogénosulfite de sodium. L'huile brute obtenue est cristallisée avec 10 cm³ d'oxyde de diisopropyle, les cristaux sont filtrés, essorés, et séchés sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,6 g de 4-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme de cristaux blancs.

La 4-méthylsulfonyl-pyridine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 20, à partir de 11,0 g de 4-mercaptopyridine, de 105 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, et de 6,2 cm³ d'iodure de méthyle. L'huile brute obtenue, est purifiée par distillation sous pression réduite. On obtient 4,0 g de 4-méthylsulfonyl-pyridine, sous la forme d'une pâte blanche, pEb = 120°C/45 mm de mercure.

Exemple 23

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : A une solution de 0,50 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthylène]azétidine dissous dans 25 cm³ de méthanol anhydre et 25 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute sous argon 78 mg de borohydrure de sodium. Après 24 heures d'agitation, on ajoute 80 cm³ d'eau et 50 cm³ de dichlorométhane, décante, lave avec 80 cm³ d'eau puis 80 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de

gel de silice (granulométrie 0,02-0,04 mm, hauteur 20 cm, diamètre 14 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm³. Les fractions 60 à 82 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,29 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,75 à 2,95 (mt : 1H); 2,88 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,36 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,41 (d, J = 7 Hz : 2H); 4,26 (s : 1H); 7,13 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,44 (mt : 2H)].

Exemple 24

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthylène]azétidine peut être préparée en opérant de la façon suivante : à 18,8 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidin-3-ol dissous dans 800 cm³ de dichlorométhane à température ambiante, on ajoute 4,3 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle puis, par petites portions, 16 g de 4-diméthylamino pyridine. Après 22 heures, le mélange réactionnel est lavé avec 3 fois 700 cm³ d'eau puis 700 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (25 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,02-0,04 mm, hauteur 36 cm, diamètre 8,5 cm), en éluant sous une pression de 0,7 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 2 à 148 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 2,79 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthylène]azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm)

: 3,91 (mt : 2H); 4,28 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); 6,15 (mt : 1H); 7,08 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,40 (mt : 8H); 7,40 (mt : 2H)].

Le 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidin-3-ol peut être préparé en opérant de la façon suivante : à une solution de 13,2 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfone dans 800 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne goutte à goutte 42,9 cm³ de butyllithium 1,6M dans l'hexane. Après 0,5 heure à -70°C et 0,5 heure à -30°C, on additionne goutte à goutte à -70°C, 14 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dissous dans 150 cm³ de tétrahydrofurane. Après 3 heures à -70°C, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 400 cm³ d'eau puis 400 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu (25,14 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,04 mm, hauteur 31 cm, diamètre 7,5 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 13 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après cristallisation dans l'éther éthylique, filtration et séchage, on obtient 4,5 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)sulfonylméthyl]azétidin-3-ol sous la forme d'un solide blanc.

La (3,5-difluorophényl)méthylsulfone peut être préparée en opérant de la façon suivante : à une solution de 13,3 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfure dissous dans 450 cm³ de méthanol, on ajoute 225 cm³ d'eau et, par petites quantités à 5°C, 56,3 g d'oxone[®]. Après 20 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane et de l'eau et décanté. La phase organique est lavée 2 fois avec 700 cm³ d'eau puis

700 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 13,2 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfone sous la forme d'un solide blanc.

- 5 Le (3,5-difluorophényl)méthylsulfure peut être préparé en opérant de la façon suivante : à 11,8 cm³ de 1-bromo-3,5-difluorobenzène dilué dans 200 cm³ d'éther éthylique, on ajoute goutte à goutte à -70°C goutte 64 cm³ de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane. Après 0,5 heure à -70°C, on additionne goutte à goutte à -70°C, 14,2 g de méthylthiosulfonate de S-méthyle dissous
10 dans 60 cm³ de tétrahydrofurane. Après 3 heures à -70°C puis 18 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 2 fois avec 300 cm³ d'eau puis 300 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée avec du sulfate de
15 magnésium, filtrée puis évaporée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 13,3 g de (3,5-difluorophényl)méthylsulfure sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 25

- A une solution de 0,40 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-(phénylsulfanyl)-azétidine dans 20 cm³ de dichlorométhane, on ajoute à
20 température ambiante 0,25 g d'acide métachloroperbenzoïque. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé par 30 cm³ d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite
25 (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 25 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 en volume et en recueillant des fractions de 60 cm³, les fractions 9 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression

réduite (2,7 kPa), reprises dans l'heptane pour isoler 100 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(RS)-phénylsulfinyl]-azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 3,01 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,32 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,45 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 3,59 (mt : 1H); 4,45 (s large : 1H); de 7,15 à 7,65 (mts : 13H)].

Exemple 26

A une solution de 0,80 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-(phénylsulfanyl)-azétidine dans 3,4 cm^3 d'eau, 3,4 cm^3 d'acide acétique, 3,4 cm^3 d'éthanol et 1,7 cm^3 d'acide sulfurique, on ajoute en plusieurs fois 1,2 g d'oxone[®]. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm^3 de dichlorométhane, lavé par 3 fois 100 cm^3 d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Après chromatographie sur une colonne de gel de silice (granulométrie 0,06-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 2 cm), en éluant sous une pression de 0,8 bar d'argon avec un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane 20/80 en volume et en recueillant des fractions de 60 cm^3 , les fractions 9 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), reprises dans l'heptane, le solide filtré et séché pour isoler 0,23 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-(phénylsulfonyl)-azétidine sous la forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 3,35 à 3,50 (mt : 4H); 3,96 (mt : 1H); 4,44 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,57 (t large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 7,68 (tt, $J = 7,5 \text{ et } 1,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7,88 (d large, $J = 7,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$)].

Exemple 27

A une solution de 0,6 g de 5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle dans 70 cm^3 de méthanol refroidie vers 0°C on ajoute 43,5 mg de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité 15 minutes à cette température, puis

5 heures à 20°C avant d'être à nouveau refroidi vers 0°C et additionné de 8,7 mg de borohydrure de sodium. Après 18 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est additionné de 100 cm³ de dichlorométhane et 20 cm³ d'eau distillée. Le mélange est décanté, la phase organique lavée avec deux fois 20 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70 /30 en volumes)]. On obtient 0,18 g de (RS)-5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,60 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,86 (s : 3H); 3,14 (mt : 2H); de 3,20 à 3,35 (mt : 1H); 3,45 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,82 (s : 3H); 4,47 (s : 1H); 5,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 7,28 (d, J = 4 Hz : 1H); de 7,30 à 7,50 (mt : 8H); 7,72 (d, J = 4 Hz : 1H)].

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

(2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70 /30 en volumes)]. On obtient 1,6 g de 5-({1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthylsulfonylméthyl)-thièn-2-yl-carboxylate de méthyle sous la forme d'une meringue
5 couleur crème.

Le 5-(méthylsulfonylméthyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle peut être obtenu de la manière suivante : A la solution de 73 g de 5-(bromométhyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle dans 150 cm³ d'éthanol on ajoute 31,7 g de méthylsulfinate de sodium et la suspension obtenue est
10 chauffée au reflux pendant 7 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est extrait par quatre fois 500 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques réunies sont lavées successivement avec 250 cm³ d'eau distillée et 250 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium,
15 filtrées et concentrées d'une manière incomplète sous pression réduite. Le solide apparu est isolé par filtration, rincé par trois fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle glacé et fournit 21,4 g de 5-(méthylsulfonylméthyl)thièn-2-yl-carboxylate de méthyle sous forme d'une poudre de couleur crème.

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

Exemple 28

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl-cyclopropyl-amine peut être préparée de
25 la manière suivante : A une solution de 3 g de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 30 cm³ de dichlorométhane, à une température voisine de 24°C, sous atmosphère inerte d'argon, on ajoute 2,52 cm³ de cyclopropylamine. Après

39 heures à une température voisine de 24°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite (3 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,26 g d'une meringue jaune-pâle que l'on reprend avec 30 cm³ de dichlorométhane et 2,52 cm³ de cyclopropylamine. La solution
 5 obtenue est agitée à une température voisine de 21°C, sous atmosphère inerte d'argon, pendant 87 heures, puis concentrée sous 3 mbar à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,64 g de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl-cyclopropyl-amine sous forme d'une meringue jaune-pâle [Spectre de
 10 R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,29 (mt : 1H); de 0,40 à 0,75 (mt : 3H); 2,50 (mt : 1H); 2,73 (s : 3H); 2,90 (mf : 1H); de 3,45 à 3,70 (mt : 3H); 4,36 (s large : 1H); de 4,60 à 4,80 (mf étalé : 1H); 6,87 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 10H)].

Exemple 29

15 La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 0,5 cm³ de dichlorométhane, à une température voisine de
 20 21°C, sous atmosphère inerte d'argon, on ajoute 0,076 cm³ de 1-(2-aminoéthyl)pyrrolidine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 21°C, sous atmosphère d'argon, pendant 22 heures, concentrée sous flux d'air à une température voisine de 42°C, puis le résidu brut obtenu est séché sous pression réduite (environ 3 mbar) à une température voisine
 25 de 40°C. On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-amine sous forme d'une meringue ocre [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,75 à 1,95 (mt : 4H); de 2,55 à 2,85 (mt : 6H); 2,79 (s : 3H); 2,91 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 3,06 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,17 (d, J = 8,5 Hz :

1H); 3,32 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,41 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,56 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); 7,22 (s : 4H); 7,25 (s : 4H); 7,34 (mt : 2H)].

Exemple 30

5 La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthane-sulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthyl-amine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm³ de dichlorométhane, et 0,3 cm³ d'une solution de méthylamine dans le
10 tétrahydrofuranne (solution 2M). On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthyl-amine sous forme d'une gomme jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 2,00 à 2,20 (mf étalé : 1H); 2,62 (s : 3H); 2,76 (s : 3H); 3,04 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,18 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,37 (AB, J = 9 Hz : 2H); 4,31
15 (s : 1H); 4,55 (s : 1H); 6,89 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,22 (s : 4H); 7,24 (s : 4H); 7,32 (mt : 2H)].

Exemple 31

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine peut être préparée selon
20 l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm³ de dichlorométhane, et 0,0596 cm³ d'isobutylamine. On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N
25 ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,01 (2 d, J = 7 Hz : 6H); de 1,70 à 2,15 (mf étalé : 1H); 1,76 (mt : 1H); 2,51 (dd, J = 10,5 et 7 Hz : 1H); 2,76 (s : 3H); 2,80 (dd, J = 10,5 et 6 Hz : 1H); 3,01 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,14 (d, J = 8,5 Hz : 1H);

3,32 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,44 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 4,58 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H); 7,35 (mt : 2H)].

Exemple 32

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-éthyl-amine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm³ de dichlorométhane, et 0,3 cm³ d'une solution d'éthylamine dans le tétrahydrofurane (solution 2M). On obtient la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-éthyl-amine sous forme d'une gomme jaune [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,22 (t, J = 7 Hz : 3H); de 2,70 à 2,85 (mt : 2H); 2,77 (s : 3H); de 2,95 à 3,10 (mf : 1H); 3,05 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,17 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,33 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,40 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,54 (s : 1H); 6,89 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,30 (mt : 8H); 7,34 (mt : 2H)].

Exemple 33

La (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N',N'-diméthyl-ethane-1,2-diamine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm³ de dichlorométhane, et 0,0659 cm³ de N,N-diméthyléthylènediamine. On obtient la (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-N',N'-diméthyl-ethane-1,2-diamine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,32 (s : 6H); 2,53 (t, J = 6 Hz : 2H); 2,79 (s : 3H); 2,94 (t, J = 6 Hz : 2H); 3,06 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,16 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,30 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,41 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,55 (s : 1H); 6,88 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,21 (s : 4H); 7,24 (s : 4H); 7,34 (mt : 2H)].

Exemple 34

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthane-sulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une suspension de 400 mg de magnésium en tournures dans 2,5 cm³ de diéthyldéther anhydre, est ajouté, sous atmosphère d'argon, à une température voisine de 24°C, quelques gouttes d'iodure de méthyle pur puis 1 cm³ d'iodure de méthyle en solution dans 22,5 cm³ de diéthyldéther. La suspension obtenue est agitée 30 minutes à une température voisine de 24°C, puis refroidie à une température voisine de 0°C par un mélange glace + eau. On ajoute, à une température voisine de 0°C, 1,65 g de complexe CuBr.Me₂S, puis le mélange réactionnel est agité 15 minutes à une température voisine de 0°C. A la suspension jaune obtenue est ajoutée, à une température voisine de 0°C, une solution de 0,5 g de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans un mélange de 1 cm³ de tétrahydrofurane et 1 cm³ de diéthyldéther. La suspension obtenue est agitée 4 heures à une température voisine de 0°C, puis à une température voisine de 25°C pendant 16 heures. La suspension noire obtenue est diluée avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 15 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté garni de Célite, le résidu solide est rincé avec de l'acétate d'éthyle puis de l'eau. Après décantation du filtrat, la phase organique est séparée, lavée avec de 10 cm³ d'eau, 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtré sur verre fritté, et concentrée sous pression réduite (20 mbar) à une température voisine de 43°C. On obtient ainsi 550 mg d'une meringue orangée qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [14 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-

dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 290 mg d'une meringue blanche qui est dissoute dans 15 cm³ de dichlorométhane anhydre et mise en réaction avec 500 mg de
5 résine thiophénol (fournisseur Argonaut, 1,45 mMol/g) et 1 g de résine éthylène-diamine (0.8mMol/g) pendant 38 heures à une température voisine de 20°C. La suspension est filtrée sur verre fritté, les résines sont rincées avec du dichlorométhane, et le filtrat est concentré sous pression réduite (5 mbar) à une température voisine de 43°C. On obtient 272,8 mg d'une
10 meringue blanche qui est dissoute dans 2 cm³ de dichlorométhane et mise en réaction avec 1 cm³ d'éthylènediamine pendant 72 heures à une température voisine de 24°C. Le résidu brut obtenu est repris avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 10 cm³ d'eau. Après décantation, la phase organique est lavée avec 10 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, 10 cm³ d'une
15 solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 10 cm³ d'eau, 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée sous pression réduite (8 mbar) à une température voisine de 42°C. On obtient 263,4 mg d'une meringue jaune-pâle qui est purifiée par chromatographie préparative
20 sur couche mince de silice [7 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis
25 évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 191,4 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,75 (s : 3H); 2,67 (s : 3H); 2,74 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 2,93 (d, J = 7,5 Hz :

1H); 3,21 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,46 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,33 (s large : 2H); 6,87 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,12 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H).

Exemple 35

La (RS)-1-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-4-méthyl-pipérazine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 99 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 2 cm³ de dichlorométhane, à une température voisine de 20°C, on ajoute 128 mg de 1-(éthanethiol-2-yl)-4-méthyl-pipérazine. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 706 mg de résine de Merrifield (1,7 mMol/g). Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée, et la résine est rincée avec 2 fois 1 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 125 mg d'une huile blanche que l'on purifie par chromatographie sur silice (13 cm³ de silice 0,06-0,2 mm), en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (0-100 puis 5-95 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 62 mg de (RS)-1-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-4-méthyl-pipérazine sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,15 (s : 3H); 2,30 et 2,41 (2mfs : 8H); 2,55 (mt : 2H); 2,85 (s : 3H); 3,02 (mt : 2H); 3,09 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,38 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,42 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,79 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 4,68 (s : 1H); 5,37 (s : 1H); de 7,30 à 7,50 (mt : 11H)].

Exemple 36

La (RS)-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl}-éthyl)-diméthyl-amine peut être préparée en opérant comme dans l'exemple 35, à partir de 99 mg de 1-

[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine , 2 cm³ de dichlorométhane, 84 mg 2-(diméthylamino)-éthanethiol, et 706 mg de résine de Merrifield (1,7 mMol/g). On obtient ainsi 36 mg (RS)-(2-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylsulfanyl)-éthyl)-diméthyl-amine sous forme de poudre blanc cassé.

Exemple 37

La (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl)-éthyl-amine peut être préparée de la manière suivante : Une solution de 40 mg de (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidine dans 0,1125 cm³ d'éthylamine (solution 2M dans le tétrahydrofurane), contenant un grain d'iodure de sodium, est agitée à une température voisine de 20°C pendant 2 heures, puis diluée avec 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique séparée est lavée avec 5 cm³ d'eau, 5 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté, et concentrée sous pression réduite (15 mbar) à une température voisine de 40°C. L'huile jaune obtenue est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm; dépôt en solution dans le dichlorométhane], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (3-97 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (15-85 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 17 mg de (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-

3-yl}-éthyl-amine sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,11 (t, $J = 7$ Hz : 3H); de 2,10 à 3,55 (mt : 8H); 2,95 (s : 3H); 4,44 (s : 1H); 5,09 (s : 1H); de 7,10 à 7,55 (mt : 11H)].

La (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 590 mg de (RS)-[4-((4-Chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidin-1-yl}-méthyl)-phényl]-méthanol dans 5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on ajoute, à une température voisine de 21°C, 0,525 cm^3 de N,N-diisopropyl-éthylamine puis 0,19 cm^3 de chlorure de méthane sulfonyle. Après 1 heure à une température voisine de 21°C, on ajoute 2 cm^3 d'un mélange méthanol/dichlorométhane (2,5/97,5 en volumes), puis après 5 minutes, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (20mbar) à une température voisine de 40°C. La meringue jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice (50 g de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 3 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 1/99 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm^3 . Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 421,2 mg de (RS)-{1-[[4-(chlorométhyl)phényl]-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidine sous forme d'une meringue jaune.

Le (RS)-[4-((4-Chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidin-1-yl}-méthyl)-phényl]-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 420 mg de (RS)-4-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidin-1-yl}-méthyl)-benzaldéhyde dans 7 cm^3 de méthanol, refroidie à une température voisine de 0°C (glace + eau) sont ajoutés par portions 49 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 2 heures à une température voisine de 0°C, le milieu

réactionnel est concentré sous pression réduite (15 mbar) à une température voisine de 35°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (40 g de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 3 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (1/99 puis 2,5/97,5 en volumes) en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 418 mg de (RS)-[4-((4-Chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthylène]-azétidin-1-yl}-méthyl)-phényl]-méthanol sous forme d'une meringue blanche.

10 Exemple 38

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine peut être préparée selon l'exemple 29 à partir de 50 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine, 0,5 cm³ de dichlorométhane, et 0,05 cm³ d'isobutylamine. On obtient 57 mg de la (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhyl-phényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-isobutyl-amine sous forme d'une meringue jaune-pâle [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,01 (d, J = 7,5 Hz : 6H); 1,76 (mt : 1H); 2,47 (dd, J = 10,5 et 7,5 Hz : 1H); de 2,75 à 2,85 (mt : 1H); 2,79 (s : 3H); 2,82 (dd, J = 10,5 et 5,5 Hz : 1H); 3,00 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,10 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,31 (d, J = 9 Hz : 1H); 3,40 (d, J = 9 Hz : 1H); 4,30 (s : 1H); 4,74 (s : 1H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,15 à 7,25 (mt : 6H); 7,96 (s large : 1H); 8,31 (s large : 2H)].

Exemple 39

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-cyano-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 99 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-(méthylsulfonyl)-méthylène]-azétidine dans 2,5 cm³ de

diméthylsulfoxyde, à une température voisine de 20°C, on ajoute 17 mg de cyanure de potassium. La solution jaune, puis marron, obtenue est chauffée 15 minutes à une température voisine de 40°C, puis refroidie à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis repris avec 10 cm³ de dichlorométhane, lavé avec 3 fois 5 cm³ d'eau. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium, filtré et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 100 mg d'une pâte jaune que l'on purifie par chromatographie sur silice (10 cm³ de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 1 cm), en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 60 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-cyano-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une pâte jaune [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,94 (s : 3H); 3,07 (d, J = 7,5 Hz : 1H); de 3,20 à 3,40 (mt : 1H); 3,61 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,68 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,64 (s : 1H); 5,51 (s : 1H); de 7,25 à 7,50 (mt : 11H)].

Exemple 40

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-(1-cyclopropyl-éthyl)-amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm³ de 1,2-dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,03 cm³ de cyclopropylméthylcétone, 0,006 cm³ d'acide acétique puis 32 mg de triacétoxyborohydrure de sodium. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 18 heures, puis on ajoute 2 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique est concentrée sous pression réduite. On

obtient ainsi 60 mg d'une huile visqueuse jaune qui est triturée par de l'oxyde d'isopropyle, de l'éther de pétrole. Après séchage sous 0,1 mbar, on obtient 55 mg d'un résidu qui est purifié par chromatographie sur silice (4 cm³ de silice 0,06-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 1,2 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 5/95 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite, et repurifiées par chromatographie sur silice (4 cm³ de silice 0,04-0,063 mm contenus dans une colonne de diamètre 1,2 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 1/99 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec. On obtient ainsi 20 mg de (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-(1-cyclopropyl-éthyl)-amine [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : On observe un mélange de diastéréoisomère, *de 0,00 à 0,30 et de 0,40 à 0,80 (mts : 5H); 1,09 et 1,17 (2d, J = 6,5 Hz : 3H en totalité); 1,87 (mt : 1H); de 2,55 à 2,75-de 2,75 à 2,95 et de 3,25 à 3,55 (mts : 4H); 2,68 (s : 3H); 3,12 (d, J = 8,5 Hz : 1H); de 3,80 à 3,90 (mt : 1H); 4,42 et 4,43 (2s : 1H en totalité); 4,79 et 4,84 (2s : 1H en totalité); 6,89 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,16 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

La (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 250 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-cyano-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, refroidie à une température voisine de 0°C, est ajouté goutte à goutte 1,27 cm³ d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium 1,5 M dans le tétrahydrofurane. Après 30 minutes à une température voisine de 0°C, puis 4 heures à une température voisine de 20°C, la solution est de nouveau refroidie à une température de 0°C. On ajoute successivement 6,35 cm³ d'eau, puis 1,06 cm³ d'acide chlorhydrique

aqueux (12N). Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,42 g d'une huile jaune foncé que l'on purifie par chromatographie sur silice (40 cm³ de silice 0,063-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 2,7 cm), en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (0/100 puis 5/95 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 110 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine.

Exemple 41

Le (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-isobutyramide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,0187 cm³ d'acide isobutyrique, 0,032 cm³ de 1,3-diisopropylcarbodiimide et 2,5 mg de 4-diméthylaminopyridine. Après 72 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, on ajoute 2 cm³ d'eau, on décante, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 16 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-

difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl]-isobutyramide sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,22 (d, $J = 7 \text{ Hz} : 6\text{H}$); 2,46 (mt : 1H); 2,69 (s : 3H); 2,99 (d, $J = 8,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,23 (AB, $J = 8,5 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 3,40 (d, $J = 8,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,57 (dd, $J = 14$ et $4,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 4,09 (dd, $J = 14$ et $7,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 4,34 (s : 1H); 4,35 (s : 1H); 6,71 (dd, $J = 7,5$ et $4,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,95 (tt, $J = 9$ et $2,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); de 7,10 à 7,35 (mt : 10H)].

Exemple 42

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

Exemple 43

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diéthyl-amine peut être préparée d'une manière semblable à l'exemple 40 à partir de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-

azétidin-3-yl}-méthylamine, 2 cm³ de 1,2-dichloroéthane, 0,017 cm³ d'acétaldéhyde, 0,006 cm³ d'acide acétique et 32 mg de triacétoxyborohydrure de sodium. On obtient ainsi 12 mg de (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diéthyl-amine sous forme d'une poudre blanc cassé [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,00 (t, J = 7 Hz : 6H); 2,49 (q, J = 7 Hz : 4H); 2,54 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 2,69 (s : 3H); 2,76 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,07 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,15 (d, J = 13,5 Hz : 1H); 3,24 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,06 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,35 (s : 1H); 5,02 (s : 1H); 6,91 (mt : 1H); de 7,15 à 7,40 (mt : 10H)].

Exemple 44

Le (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-méthanesulfonamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm³ d'acétate d'éthyle, à une température voisine de 20°C, on ajoute 150 mg de résine IRA-68 anhydre, puis 0,012 cm³ de chlorure de méthylsulfonyl. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,001 cm³ d'eau puis 150 mg de résine IRA-68 anhydre. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, et le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 81 mg d'une pâte jaune qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 25 mg de (RS)-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-

méthanesulfonamide sous forme d'une poudre jaune pâle [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,70 (s : 3H); de 2,95 à 3,10 (mt : 2H); 3,05 (s : 3H); 3,22 (d large, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 3,52 (d, $J = 8 \text{ Hz}$: 1H); 3,74 (dd, $J = 13,5$ et 8 Hz : 1H); 3,90 (dd, $J = 13,5$ et $5,5 \text{ Hz}$: 1H); 4,23 (s : 1H); 4,46 (s : 1H); 5,54 (mt : 1H); 7,00 (tt, $J = 9$ et 2 Hz : 1H); de 7,05 à 7,35 (mt : 10H)].

Exemple 45

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

3,96 (dd, J = 14 et 7,5 Hz : 1H); 4,15 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,43 (s : 1H); 5,11 (mt : 1H); 6,94 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,10 à 7,30 (mt : 10H)].

Exemple 46

L'ester d'isobutyl de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-carbamique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 53 mg de (RS)-C-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm³ de pyridine, à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,016 cm³ de chlorofomiate d'isobutyle. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 68 mg d'une pâte jaune qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 14 mg de l'ester d'isobutyl de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-carbamique sous forme d'une poudre blanc cassé [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,96 (d, J = 7 Hz : 6H); 1,95 (mt : 1H); 2,68 (s : 3H); 3,04 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 3,19 (s : 2H); 3,51 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,75 (dd, J = 14 et 5 Hz : 1H); de 3,80 à 4,00 (mt : 3H); 4,30 (s : 1H); 4,34 (s : 1H); 5,63 (mf : 1H); 6,95 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); de 7,10 à 7,30 (mt : 10H)].

Exemple 47

La (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diméthyl-amine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 52 mg de (RS)-C-{1-[bis-

(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylamine dans 2 cm³ d'acétonitrile est ajouté, à une température voisine de 20°C, 138 mg de carbonate de potassium puis 0,0075 cm³ d'iodure de méthyle. Après agitation pendant une nuit à une

5 température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté, le solide est rincé avec du dichlorométhane, et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu brut obtenu (90 mg) est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [1 plaque préparative Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant

10 par un mélange acétate d'éthyle-dichlorométhane (5-95 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché, filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 11 mg de (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-3-ylméthyl}-diméthyl-

15 amine [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,18 (s : 6H); 2,30 (d, J = 13 Hz : 1H); de 4,65 à 4,78 (mt : 1H); 2,70 (s : 3H); 2,98 (d, J = 13 Hz : 1H); 3,09 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,32 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 4,11 (d, J = 8 Hz : 1H); 4,35 (s : 1H); 4,94 (s : 1H); 6,92 (mt : 1H); de 7,10 à 7,40 (mt : 10H)].

20 Exemple 48

La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 400 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine dans 4,5 cm³ d'éthanol, sous atmosphère

25 d'argon, à une température voisine de 20°C, on ajoute 25,5 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 26 mg de tétrahydroborure de sodium. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 4,5 heures, puis à une température voisine de 50°C pendant 3 heures. Après

refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le dépôt blanc obtenu est repris avec 2 cm³ d'eau et 2cm³ de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est concentrée sous pression réduite, et la meringue jaune
5 obtenue est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur
10 verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 14 mg de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,56 (mt : 1H); 2,58 (s : 3H); 3,20 (mt : 2H); de 3,35 à 3,55 (mt :
15 1H); 3,66 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,81 (s : 3H); 4,21 (d, J = 4,5 Hz : 1H); 4,26 (s large : 1H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 10H)].

La 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine peut être préparée en opérant comme il est décrit dans l'exemple 1 à partir de 1 g de (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-
20 [méthylsulfonyl-(4-methoxy-phényl)-méthyl]-azétidin-3-ol, 20 cm³ de dichlorométhane, 0,229 cm³ de chlorure de méthylsulfonyle et 722 mg de 4-diméthylamino-pyridine. Après purification par chromatographie sur silice à pression atmosphérique (100 g de silice, granulométrie 0,063-0,2 mm contenus dans une colonne de diamètre 3 cm), en éluant avec du
25 dichlorométhane), les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 650 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(4-méthoxyphényl)méthylsulfonyl-méthylène]azétidine sous forme d'une gomme jaune.

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

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

Exemple 49

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylmorpholine peut être préparé de la manière suivante : A 37 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl) méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique est ajouté successivement, à une température voisine de 20°C, 252 mg d'EDCI supporté (2,3 équivalents, le réactif EDCI supporté est commercial, et peut être également préparé selon la référence suivante : M. Desai, L. Stramiello, Tetrahedron Letters, 34, 48, 7685-7688 (1993)), 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, 0,006 cm³ de morpholine, puis 0,010 cm³ de triéthylamine. Après 12 heures d'agitation, à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté. Le filtrat est lavé avec 2 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 15 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylmorpholine sous forme d'une meringue beige [Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, CDCl₃, δ

en ppm) : de 2,60 à 3,80 (mt : 13H); 3,93 (d, $J = 10$ Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); de 6,65 à 6,85 (mt : 3H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 50

- 5 Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 250 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl) méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 10cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont
- 10 ajoutés successivement, 0,070 cm³ de cyclohexylamine, 144 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,141 cm³ de triéthylamine, puis 4 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian
- 15 (25cm³) garnie avec 12 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee avec un mélange dichlorométhane-éther de pétrole (80-20 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 1,5 cm³. Les fractions 11 à 17 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 169 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-
- 20 chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexyl-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,90 à 1,45 (mt : 6H); de 1,50 à 1,90 (mt : 4H); 2,66 (mt : 1H); 2,90 (mt : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,42 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,52 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); de 3,60 à 3,80 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H);
- 25 5,25 (d large, $J = 8$ Hz : 1H); 6,90 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 51

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpipéridine peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,012 cm³ de pipéridine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) en éluant au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 8 et 15 cm³ sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14 mg (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpipéridine sous forme d'une poudre blanche cristalline [Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,95 à 1,15 et de 1,30 à 1,50 (2mts : 6H en totalité); 2,74 (mt : 2H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); de 3,30 à 3,45 (mt : 4H); de 3,55 à 3,70 (mt : 1H); 3,95 (d, J = 10 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 52

La (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpyrrolidine peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,010 cm³ de pyrrolidine, 0,023 cm³ de diisopropylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate

d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures, Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) en éluant au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les
5 fractions comprises entre 11 et 19 cm³ sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 29 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylpyrrolidine sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,75 à 2,00 (mt : 4H); 2,74 (mt : 2H); de
10 3,00 à 3,30 (mt : 3H); de 3,35 à 3,60 (mt : 4H); 3,80 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 53

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A
15 une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,009 cm³ de cyclopropylamine, 29 mg de
20 chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec
3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee au
25 dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 2 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 29 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropyl
acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300

MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,40 (mt : 2H); 0,74 (mt : 2H); 2,64 (mt : 2H); 2,89 (dd, $J = 7,5$ et 5 Hz : 1H); 3,08 (mt : 2H); 3,42 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,51 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 5,50 (mf : 1H); 6,70 (tt, $J = 9$ et $2,5$ Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

5 Exemple 54

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexyl-N-méthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,016 cm³ de N-méthylcyclohexylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 4 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 17 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexyl-N-méthylacétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, à une température de 373K, δ en ppm) : de 0,98 à 1,85 (mt : 10H); de 2,60 à 3,05 (mt : 8H); 3,26 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 4,25 (d large, $J = 9$ Hz : 1H); 4,45 (s : 1H); 7,00 (mt : 3H); de 7,25 à 7,45 (mt : 8H)].

Exemple 55

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

de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm³ de tétrahydrofurfurylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluee au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 3 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 27 mg de 2(RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(tétrahydrofuran-2-ylméthyl)-acétamide sous forme d'une solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,65 à 1,95 (mt : 4H); 2,64 (mt : 1H); 2,89 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,20 (mt : 3H); de 3,30 à 3,60 (mt : 2H); 3,58 (d, J = 10,5 Hz : 1H); de 3,65 à 3,95 (mt : 3H); 4,25 (s : 1H); 5,81 (mt : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 56

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,016 cm³ d'aminoéthylmorpholine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le

milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée successivement avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm³ pour les fractions 1 à 12, puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (98-2 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm³ pour les fractions 12 à 27. Les fractions 13 à 27 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 34 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,33 (t large, J = 5 Hz : 4H); 2,38 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,65 (mt : 1H); de 2,85 à 3,20 (mt : 3H); 3,25 (q large, J = 7 Hz : 2H); 3,43 (mt : 1H); 3,57 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,61 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,98 (mf : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 57

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(1-éthylpyrrolidin-2-ylméthyl)- acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,018 cm³ d'aminométhyléthylpyrrolidine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4 cm³ de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane

entre 0 et 6 cm³ puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes). Les fractions contenant le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. La pâte jaune ainsi obtenue est reprise par 2 cm³ d'acétate d'éthyle, puis par 5 2 cm³ d'eau distillée. Après agitation, le mélange est congelé, la phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est repris par 2 cm³ d'oxyde de di-isopropyle puis est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 38 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-10 (1-éthylpyrrolidin-2-ylméthyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : 0,96 et 1,17 (2t, J = 7,5 Hz : 3H en totalité); de 1,60 à 2,00 (mt : 4H); de 2,50 à 2,95-de 3,10 à 3,85 (mts : 11H); de 3,95 à 4,10 (mt : 1H); 4,10 et 4,14 (2d, J = 10,5 Hz : 1H en totalité); 5,18 et 5,25 (2s 15 larges : 1H en totalité); 6,66 (mt : 1H); de 6,80 à 7,00 (mt : 2H); de 7,15 à 7,45 (mt : 8H)].

Exemple 58

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N- isobutylacétamide peut être préparé de la manière 20 suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,012 cm³ d'isobuthylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine 25 et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 5 cm³ de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane

entre 0 et 6 cm³ puis avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 40 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,75 (d, J = 7,5 Hz : 6H); 1,62 (mt : 1H); 2,61 (mt : 1H); de 2,70 à 2,95 (mt : 3H); 3,03 (mt : 2H); 3,22 (t large, J = 7 Hz : 1H); 3,83 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,45 (s : 1H); 7,00 (mt : 2H); 7,08 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); de 7,25 à 7,45 (mt : 8H); 8,11 (t, J = 6 Hz : 1H)].

Exemple 59

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

(300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 2,70 à 2,80 (mt : 2H); 2,92 (s : 3H); 2,95 (s : 3H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,38 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,96 (d, $J = 10$ Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 6,69 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 6,81 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

5 Exemple 60

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-benzylacétamide peut être préparé de la manière suivante :
A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³
10 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm³ de benzylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu
15 réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4,4 cm³ de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane entre 0 et 6 cm³ puis avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont
20 réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 37 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-benzylacétamide sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,67 (mt : 1H); 2,93 (mt : 1H); 3,11 (mt : 2H); 3,43 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,62 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H);
25 4,26 (s : 1H); 4,38 (mt : 2H); 5,71 (mt : 1H); 6,71 (t large, $J = 9$ Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,10 à 7,40 (mt : 13H)].

Exemple 61

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylméthylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,016 cm³ d'aminométhylcyclohexane, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 2 à 3 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 49 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylméthylacétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,75 à 1,75 (mt : 11H); 2,65 (mt : 1H); de 2,85 à 3,15 (mt : 5H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,57 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,40 (mt : 1H); 6,71 (t large, J = 9 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 62

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,017 cm³ d'aminopropylpyrrolidinone, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide,

0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée
5 puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 4 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 35 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-[3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-acétamide sous forme d'une meringue blanche
10 [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,50 à 1,65 (mt : 2H); 2,04 (mt : 2H); 2,43 (t, J = 8 Hz : 2H); 2,64 (mt : 1H); 2,88 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,30 (mt : 6H); de 3,30 à 3,45 (mt : 3H); 3,64 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,90 (mt : 2H); 7,15 (t, J = 6 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

15 Exemple 63

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétyl(4-méthylpipérazine) peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³
20 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm³ de N-méthylpipérazine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le
25 milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éthanol (98-02 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 10 à 24 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On

obtient ainsi 39 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétyl(4-méthylpipérazine) sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,83 (mt : 1H); de 2,10 à 2,45 (mt : 3H); 2,21 (s : 3H); 2,74 (mt : 2H); de 2,95 à 3,15 (mt : 2H); de 3,30 à 3,55 (mt : 4H); 3,73 (mt : 1H); 3,93 (d, $J = 10$ Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 6,69 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 6,78 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 64

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2,2-diméthyl-propyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante :
A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm^3 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,014 cm^3 de néopentylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm^3 de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éther de pétrole (80-20 en volumes) en recueillant des fractions de 1,5 cm^3 . Les fractions 4 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 40 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2,2-diméthyl-propyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,81 (s : 9H); 2,66 (mt : 1H); de 2,90 à 3,20 (mt : 5H); 3,44 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,61 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 5,40 (mt : 1H); 6,72 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 65

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

5 {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,015 cm³ d'aminoéthylpyrrolidine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue

10 est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éthanol (98-04 en volumes) en recueillant des fractions de 1.5 cm³. Les fractions 13 à 20

15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 33 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,78 (mt : 4H); de 2,50 à 2,70 (mt : 3H); 2,54 (mt : 4H); 2,91 (dd, J = 7,5 et 5 Hz : 1H); 3,10 (mt : 2H); de 3,20 à 3,45 (mt : 3H); 3,64 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,27

20 (s : 1H); 6,67 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,86 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 66

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

25 {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,011 cm³ de cyclopropaneméthylamine, 29 mg

de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³)
5 garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée avec un mélange dichlorométhane-éther de pétrole (80-20 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 1.5 cm³. Les fractions 3 à 8 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 37 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-
10 azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclopropylméthyl acétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,13 (mt : 2H); 0,45 (mt : 2H); 0,86 (mt : 1H); 2,65 (mt : 1H); 2,91 (dd, J = 7,5 et 5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 4H); 3,41 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,57 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,25 (s : 1H); 5,50 (mt : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5
15 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 67

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-propylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-
20 azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,015 cm³ de propylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à
25 une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à

40°C. On obtient ainsi 21 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-propylacétamide sous forme de solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,84 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1,45 (mt : 2H); 2,65 (mt : 1H); 2,92 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de
 5 3,00 à 3,20 (mt : 2H); 3,15 (q, J = 7 Hz : 2H); 4,43 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,56 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,39 (mt : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 68

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-
 10 difluorophényl)-N-méthylacétamide peut être préparé de la manière suivante :
 A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,050 cm³ d'une solution de méthylamine 2M dans le
 15 tétrahydrofurane, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063
 20 mm) conditionnée et éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi
 19 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-méthylacétamide sous forme de solide blanc [Spectre de
 25 R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,66 (mt : 1H); 2,76 (d, J = 5 Hz : 3H); 2,93 (mt : 1H); 3,10 (mt : 2H); 3,44 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,59 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 5,41 (mf : 1H); 6,71 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,83 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 69

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,011 cm³ d'isopropylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 1,5 cm³. Les fractions 6 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 21 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isopropylacétamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,05 (d, J = 7 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 7 Hz : 3H); 2,65 (mt : 1H); 2,90 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,42 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,51 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,00 (mt : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,19 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 6,70 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 70

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-piperidin-1-yl-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,013 cm³ d'aminopipéridine, 29 mg de chlorhydrate

de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de
5 silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat, éluée avec un mélange dichlorométhane-éthanol (98-02 en volumes) en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 7 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 33 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-
10 (3,5-difluorophényl)-N-piperidin-1-yl-acétamide sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,95 à 1,85-2,05 et 2,29 (mts : 10H); de 2,60 à 2,80 (mt : 2H); de 3,00 à 3,20 (mt : 2H); 3,39 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,26 (s : 1H); 4,32 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 6,00 (s : 1H); 6,65 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H)].

15 Exemple 71

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cycloheptylacétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³
20 de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,015 cm³ cyclohéptylamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu
25 réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm), conditionnée puis éluée au dichlorométhane à l'aide d'une pompe Duramat en recueillant des fractions de 2 cm³. Les fractions 3 à 6 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 24 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-

chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cycloheptyl-acétamide sous forme de meringue blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,20 à 1,95 (mt : 12H); 2,65 (mt : 1H); 2,90 (dd, $J = 7,5$ et 5,5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,42 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 3,52
 5 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 3,86 (mt : 1H); 4,26 (s : 1H); 5,31 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H); 6,70 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 6,82 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 72

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une
 10 solution de 98 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 4 cm^3 de dichloroéthane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 60 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, et 3 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazol on fait buller de
 15 l'ammoniac pendant 2 heures avec agitation à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis est déposé sur une cartouche Varian (6 cm^3) garnie avec 3g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9-1 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre
 20 36 et 80 ml sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 32 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-acétamide sous forme de poudre amorphe [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,66 (mt : 1H); 2,95 (dd, $J = 7$ et 5 Hz : 1H); de 2,95 à 3,15 (mt : 2H); 3,45 (t large, $J = 7$ Hz :
 25 1H); 3,67 (d, $J = 10,5$ Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); de 5,20 à 5,40 (mf : 2H); 6,72 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 73

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylamino acétate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 200 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique
5 dans 8 cm³ de dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 100 mg de chlorhydrate d'ester méthylique de la glycine, 115 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, et 6 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ
10 12 heures. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau, séché, filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu ainsi obtenu est repris par 1 cm³ de dichlorométhane, puis déposé sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL-020-005 conditionnée et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-05 en volumes) à l'aide d'une pompe
15 Duramat. Les fractions comprises entre 18 et 42 ml sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 68 mg (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-acétylamino acétate de méthyle sous forme de cristaux cotonneux blancs [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,67
20 (mt : 1H); 2,93 (dd large, J = 7,5 et 5 Hz : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); 3,41 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,68 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 3,74 (s : 3H); 3,93 (dd, J = 18 et 5 Hz : 1H); 4,03 (dd, J = 18 et 5 Hz : 1H); 4,27 (s : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,71 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,85 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 74

25 Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(3-diméthylamino-propyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C,

sont ajoutés successivement 0,015 cm³ de N,N-diméthylpropane-1,3-diamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028 cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est déposé sur une cartouche Varian (de 12 mm de diamètre) garnie avec 4 cm³ de silice (0,060-0,200 mm) conditionnée au dichlorométhane à l'aide d'un appareil à vide, élution au dichlorométhane entre 0 et 6 cm³ puis avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 33 mg (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(3-diméthylamino-propyl)-acétamide sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃ avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d₄, δ en ppm) : 1,91 (mt : 2H); 2,71 (s : 6H); 2,95 (mt : 2H); de 3,15 à 3,40 (mt : 2H); de 3,40 à 3,60 (mt : 1H); de 3,60 à 3,80 (mt : 2H); 4,00 (mt : 2H); 4,28 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 5,22 (s : 1H); 6,68 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,90 (mt : 2H); 7,33 (mt : 4H); 7,46 (d, J = 8 Hz : 4H)].

Exemple 75

Le (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-hydroxy-éthyl)-acétamide peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 50mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 0,024 cm³ d'éthanolamine, 29 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 0,028cm³ de triéthylamine et 1,5 mg d'hydrate d'hydroxybenzotriazole. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est lavé avec 2 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, séché sur

sulfate de magnésium, puis est déposée sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL-016-002 conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-05 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 25 et 60 cm³ sont réunies et
5 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est à nouveau chromatographié sur une cartouche IST FlashPack de référence SIL-016-002 conditionnée au dichlorométhane et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-05 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 25 et 35 cm³ sont réunies et
10 concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14 mg de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-(2-hydroxy-éthyl)-acétamide sous forme de solide blanc [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,65 (mt : 1H); 2,91 (mt : 1H); de 3,00 à 3,15 (mt : 2H); de 3,30 à 3,50 (mt : 3H); 3,60 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 3,66 (t, J = 5,5 Hz : 2H); 4,26 (s : 1H); 5,88 (mt : 1H); 6,71 (tt, J = 9 et 2
15 Hz : 1H); 6,84 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 76

La (RS)-1-[[1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluorophényl)-méthyl]-3-propylurée peut être préparé de la manière suivante : A une
20 solution de 50 mg de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 3 cm³ de toluène anhydre, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 0,056 cm³ de triéthylamine et 0,064 cm³ de diphénylphosphonoazide . La solution obtenue est agitée à une
25 température voisine de 50°C pendant environ 1 heure. On ajoute 0,016 cm³ de propylamine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 1cm³ de dichlorométhane puis déposé sur une cartouche Varian

(6 cm³) garnie avec 3 g de silice fine (0,040-0,063 mm) conditionnée et éluée avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes) à l'aide d'une pompe Duramat. Les fractions comprises entre 12 et 16 cm³ sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 13 mg de (RS)-1-[[1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl]-(3,5-difluorophényl)-méthyl]-3-propylurée sous forme d'un solide beige [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz : 3H); 1,53 (mt : 2H); de 2,55 à 2,75 (mt : 1H); de 2,80 à 3,25 (mt : 6H); 4,26 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 4,29 (s : 1H); 4,92 (t, J = 7 Hz : 1H); 5,31 (d, J = 5,5 Hz : 1H); 6,66 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,79 (mt : 2H); de 7,15 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 77

Le chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 0,44 g d'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 7 cm³ de dioxane, est rajouté 3 cm³ d'acide chlorhydrique 6 N. La solution obtenue est agitée au reflux pendant environ 2 heures, puis laissée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le précipité formé est filtré sur verre fritté N° 3, lavé par 10 cm³ d'oxyde de di-isopropyle, puis séché sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,185 g de chlorhydrate de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de poudre blanche [Spectre de R.M.N ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 363K, δ en ppm) : 2,87 (dd, J = 14 et 4 Hz : 1H); 2,95 (mt : 1H); 3,18 (mt : 1H); 3,96 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,18 (t, J = 9 Hz : 1H); 4,72 (t, J = 9 Hz : 1H); 5,26 (mf : 1H); 7,00 (mt : 2H); 7,06 (tt, J = 9,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,30 à 7,60 (mt : 8H)].

Exemple 78

L'ester éthylique de l'acide (RS){1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière suivante : A une suspension de 0,78 g d'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidene}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans
5 20 cm³ d'éthanol, on rajoute 121 mg de borohydrure de sodium, à une température voisine de 0°C. La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le milieu réactionnel est versé sur 200 cm³ d'eau distillée puis extrait par 3 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est successivement lavée par 3 fois
10 40 cm³ d'eau distillée puis par 40 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne garnie de 75 cm³ de silice fine (0,040-0,063 mm) sous une pression
15 de 0,7 bar avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (le pourcentage d'acétate d'éthyle variant de 0 à 10 %) en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 4 à 11 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,46 g d'ester éthylique de l'acide (RS)-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de laque jaune [Spectre de R.M.N.¹H
20 (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,19 (t, J = 7 Hz : 3H); 2,62 (t large, J = 6 Hz : 1H); 2,87 (dd, J = 7,5 et 6 Hz : 1H); de 2,95 à 3,15 (mt : 2H); 3,39 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 3,78 (d, J = 10,5 Hz : 1H); 4,10 (mt : 2H); 4,25 (s : 1H); 6,69 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,80 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

25 Les fractions 16 à 26 de la chromatographie précédente sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 0,24 g de (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-éthanol sous forme de meringue jaune [Spectre de R.M.N.¹H
30 (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,98 (mf : 1H); 2,69 (mt : 1H); de 2,70 à 2,85 (mt : 1H); de 2,90 à 3,10 (mt : 2H); 3,18 (mt : 1H); 3,44 (mt : 1H); de 3,65 à

3,85 (mt : 2H); 4,28 (s : 1H); de 6,60 à 6,80 (mt : 3H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

L'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière
 5 suivante : A une solution de 9,1 g d'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique dans 200 cm³ de dichlorométhane, on rajoute 6.6 g de 4-diméthylaminopyridine, 2,1 cm³ de chlorure de méthylsulfonyl. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ
 10 12 heures. Le mélange réactionnel est lavé 3 fois avec 250 cm³ d'eau distillée, puis séché avec du sulfate de magnésium, filtré, et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris à chaud par 50 cm³ d'oxyde d'isopropyle puis abandonné à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. La suspension
 15 blanche obtenue est filtré sur verre fritté, lavée par 20cm³ d'éther de pétrole puis séchée sous vide sous pression réduite (0,27 kPa) à une température voisine de 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 7,9 g d'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-ylidène}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de poudre crème [Spectre de R.M.N. ¹H
 20 (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,25 (t, J = 7 Hz : 3H); 3,85 (mt : 2H); 4,12 (AB, J = 7,5 Hz : 2H); 4,23 (mt : 2H); 4,51 (s : 1H); de 6,65 à 6,80 (mt : 3H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

L'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique peut être préparé de la manière
 25 suivante : A une solution de 7,73 cm³ de diisopropylamine dans 125 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de -70°C, sont ajoutés au goutte à goutte 34,54 cm³ d'une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane en 15 minutes, l'agitation est maintenue à cette température pendant 45 minutes, est ajouté en

15 minutes une solution de 11,01 g de 3,5-difluorophénylacétate d'éthyle dans 85 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, l'agitation est poursuivie pendant 1 heure à -78°C, est ajouté 16,84 g 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-one dans 90 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, l'agitation est poursuivie
5 1 heure à -70°C, est ajouté à 0°C sous vive agitation 300 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium en 30 minutes., le mélange réactionnel est décanté après 12 heures, la phase organique est lavée 3 fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le
10 résidu obtenu est chromatographié sur colonne de diamètre 70 mn garnie de 2000 cm³ de silice fine (0,040-0,063mm) sous une pression de 0,7 bars avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (99-01 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient
15 ainsi 9,1 g d'ester éthylique de l'acide {1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)-acétique sous forme de solide crème [Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,25 (t, J = 7 Hz : 3H); 2,87 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,07 (d, J = 8 Hz : 1H); 3,13 (d large, J = 8 Hz : 1H); 3,28 (d large, J = 8 Hz : 1H); 4,12 (s : 2H); 4,21 (mt : 2H); 4,36 (s : 1H);
20 6,78 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 6,98 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Le 3,5-difluorophénylacétate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 12 cm³ d'éthanol dans 300 cm³ de dichlorométhane anhydre, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 20,4cm³ de triéthylamine, puis 27,6 g du chlorure de l'acide
25 3,5-difluorophénylacétique en solution dans 60 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est lavé successivement par 2 fois 150 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique décinormale, puis par 2 fois 150 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase
30 organique est séchée avec du sulfate de magnésium, filtré, et concentré à

sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 29 g de 3,5-difluorophénylacétate d'éthyle sous forme d'huile jaune.

- Le chlorure de l'acide 3,5-difluorophénylacétique peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 25 g d'acide 3,5-difluorophénylacétique dans 350 cm³ de 1,2-dichloroéthane, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 19,3 cm³ de chlorure d'oxalyle, puis quelques gouttes de diméthylformamide, après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C sont à nouveau successivement ajoutés 30 cm³ de chlorure d'oxalyle, puis quelques gouttes de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 27,6 g de chlorure de l'acide 3,5-difluorophénylacétique sous forme d'huile jaune.

Exemple 79

- La (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine est obtenu de la façon suivante : A une solution de 0,5 g de (RS)-1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl) (méthylsulfonyl) méthyl]-azétidine dans 10 cm³ de tétrahydrofurane refroidie à -78°C et maintenue sous atmosphère inerte, on ajoute 0,5 cm³ une solution 2M de diisopropylamide de lithium. On laisse la température remonter à -20°C puis on ajoute 0,06 cm³ de iodométhane. On laisse la température remonter à 0°C sur une période de 2 heures puis on ajoute 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le milieu réactionnel est décanté et les phases aqueuses sont extraites par deux fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium et évaporés à sec à 40°C sous 2,7 kPa, fournissant 550 mg de résidu de couleur crème. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Dynamax, référence 83-121-C taille 21.4 mm x 250 mm, précolonne 21.4 mm x 50 mm référence R00083121G,

silice 8 μ porosité 60 Angstroem; Rainin Instrument Co. Inc., Mac Road, Woburn, MA 01801, USA) en éluant avec un mélange heptane : isopropanol (99 : 1 en volumes) à 15 cm³ par minute (détection 254nm, fractions de 10 cm³). Les fractions contenant le composé de R_f=32/77 (cyclohexane :
5 acétate d'éthyle 70 : 30, 254nm, Plaques de Silice référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et évaporées à 40°C sous 2,7 kPa, fournissant 80 mg de 1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[1-(3,5-difluorophényl)-1-méthylsulfonyl-éthyl]-azétidine sous forme d'une poudre blanche amorphe [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,05
10 (s : 3H); 2,54 (s : 3H); 2,63 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 3,17 (t large, J = 8 Hz : 1H); 3,32 (mt : 1H); 3,44 (t large, J = 8 Hz : 1H); 3,71 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); 6,83 (tt, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,15 (mt : 2H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H)].

Exemple 80

La (RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-
15 méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante :
A une suspension de 0,191 cm³ de bis-(4-fluoro-phényl)-chlorométhane, 300 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine et 167 mg de carbonate de potassium dans 5 cm³ d'acétonitrile, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés quelques grains d'iodure de
20 potassium. Après 48 heures à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté, le solide est rincé avec de l'acétonitrile, et le filtrat est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [3 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 1 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (1-99 en
25 volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 39 mg de (RS)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous

forme d'une meringue jaune [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,54 (t large, $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 2,66 (s : 3H); 3,18 (mt : 2H); de 3,20 à 3,45 (mt : 1H); 3,63 (t large, $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 4,27 (s : 1H); 4,28 (d, $J = 11 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,83 (tt, $J = 9 \text{ et } 2 \text{ Hz} : 1\text{H}$); de 6,90 à 7,05 (mt : 6H); de 7,25 à 7,40 (mt : 4H)].

Le chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparé de la manière suivante : Une suspension de 8,5 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl méthylène)-azétidine, et 1,3 g d'hydroxyde de palladium (20% en poids de palladium), dans 600 cm^3 de méthanol, 20 cm^3 d'acide chlorhydrique 1N et 4 cm^3 d'acide acétique, est agitée à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'hydrogène (1,5 bars) jusqu'à absorption totale d'un volume de 2,1 litres d'hydrogène. Le milieu réactionnel est alors filtré sur verre fritté garni de noir. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite, puis le résidu obtenu est repris avec de l'éthanol. Le produit blanc cristallisé est filtré et séché. On obtient ainsi 5,4 g de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme de cristaux blancs.

La 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 18,8 g de 3-acétoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl méthyl)-azétidine et 3,9 g de monohydrate d'hydroxyde de lithium dans 120 cm^3 d'acétonitrile est porté à une température voisine de 70°C pendant 3 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 2°C, on ajoute successivement 120 cm^3 d'éther de ter-butyl et de méthyl, 80 cm^3 d'eau distillée puis lentement 5 cm^3 d'acide acétique. Après décantation, la phase organique est lavée avec 80 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 80 cm^3 d'eau distillée, 80 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium,

filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec de l'éthanol. Après une nuit à une température voisine de 20°C, le mélange obtenu est filtré sur verre fritté, les cristaux blancs obtenus sont rincés avec de l'éthanol, de l'oxyde de diisopropyle et séchés sous pression
5 réduite à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 14,6 g de 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-azétidine sous forme de cristaux blancs.

La 3-acétoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A
10 une suspension de 12,37 g de 3,5-difluorobenzyl-méthyl-sulfone dans 200 cm³ de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte d'azote, à une température voisine de -30°C, on ajoute goutte à goutte en 25 minutes environ 47,1 cm³ de n-butyllithium 1,6N en solution dans l'hexane. La solution jaune trouble est agitée à une température voisine de -30°C pendant
15 2 heures, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 11,87 g de 1-benzhydryl azétidin-3-one dans 75 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 1,5 heures à une température voisine de -30°C, puis on ajoute 6,07 cm³ de chlorure d'acétyle, et on laisse revenir la température du milieu à une température voisine de -10°C en environ 30 minutes. On ajoute
20 200 cm³ d'eau et 100 cm³ de dichlorométhane. Après agitation vigoureuse pendant 30 minutes et décantation, la phase organique est lavée avec 3 fois 150 cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 150 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite. Le
25 résidu cristallin obtenu est repris par 50 cm³ d'éthanol bouillant. La suspension blanche obtenue est laissée reposer une nuit à une température voisine de 20°C, puis le solide obtenu est essoré sur verre fritté, rincé par de l'éther de diisopropyle, et séché sous pression réduite à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 19,5 g de 3-acétoxy-1-benzhydryl-3-[(3,5-

difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl]-azétidine sous forme de cristaux blancs.

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

- 5 La 3,5-difluorobenzyl-méthyl-sulfone peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 66,69 cm³ de bromure de 3,5-difluorobenzyle, 71,97 g du sel de sodium de l'acide méthanesulfinique et 150 mg d'iodure de sodium dans 625 cm³ d'éthanol est porté au reflux, sous atmosphère d'argon, pendant environ 16 heures. Après refroidissement
- 10 jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est dilué avec 3 litres d'acétate d'éthyle, lavé avec 500 cm³ d'eau, 500 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé sous pression réduite (50 mbar) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 300 cm³ d'éther éthylique, et le
- 15 solide est filtré sur verre fritté, rincé avec 200 cm³ d'éther éthylique, séché sous pression réduite à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 86,9 g de 3,5-difluorobenzyl-méthyl-sulfone sous forme d'une poudre blanche.

Exemple 81

- 20 La (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 47 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane, 50 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine et 58 mg de carbonate de potassium dans 2 cm³ d'acétonitrile, est
- 25 agité environ 3 heures à une température voisine de 20°C, 2 heures au reflux du solvant, environ 16 heures à une température voisine de 20°C, puis 1,5 heures au reflux du solvant. On ajoute alors quelques grains d'iodure de potassium, et le mélange réactionnel est maintenu environ 2 heures au reflux

du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient 11 mg de (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une laque incolore [Spectre de R.M.N ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,59 (mt : 1H); 2,66 (s : 3H); 3,21 (mt : 2H); de 3,30 à 3,50 (mt : 1H); 3,67 (mt : 1H); 4,28 (d large, J = 11 Hz : 1H); 4,32 (s large : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); 7,19 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 4H); 7,64 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,45 (mt : 1H); 8,59 (s très large : 1H)].

Le (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane peut être préparé de la manière suivante : Un mélange de 150 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol dans 0,356 cm³ d'acide bromhydrique (à 33% dans l'acide acétique) et 0,101 cm³ de bromure d'acétyle est porté au reflux pendant 1 heure, puis laissé à une température voisine de 20°C pendant 2 heures, avant d'être concentré sous pression réduite, et coévaporé avec quelques cm³ de toluène. On obtient ainsi 234 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane sous forme d'un solide beige gommeux.

Le (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 5,83 cm³ de bromure de 4-chlorophénylmagnésium (solution 1 M dans l'éther éthylique) dans 5 cm³ de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte d'argon, est ajouté lentement 0,5 cm³ de 3-pyridine-carboxaldéhyde. Après environ 3 heures, on ajoute au milieu réactionnel 3 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure

d'ammonium et 10 cm³ d'eau. Après agitation 5 minutes à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est acidifié jusqu'à un pH d'environ 2 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 15 cm³ de dichlorométhane. La phase aqueuse restante
5 est traitée avec 10 cm³ d'une solution aqueuse de soude 1N et re-extraite avec 3 fois 15 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques contenant l'acétate d'éthyle sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 466 mg de (3-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous forme d'un solide jaune vif.

10 Exemple 82

La (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 160 mg de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-bromométhane, 169 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-
15 méthyl]-azétidine et 94 mg de carbonate de potassium dans 5 cm³ d'acétonitrile, est agité environ 17 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors quelques grains d'iodure de sodium, et après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est maintenu environ 1,5 heures au reflux du solvant. Après refroidissement
20 jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant aux produits recherchés par un
25 mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient un premier mélange de diastéréoisomères, soit 24 mg de (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une laque jaune, et un second

mélange de diastéréoisomères, soit 31 mg de (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue jaune. Le premier mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,62 (t, $J = 7$ Hz : 1H); 2,67 (s : 3H); 3,21 (t large, $J = 7$ Hz : 2H); 3,42 (mt : 1H); 3,70 (t large, $J = 7$ Hz : 1H); 4,28 (s : 1H); 4,28 (d, $J = 11$ Hz : 1H); 6,85 (tt, $J = 9$ et 2,5 Hz : 1H); 6,97 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 6H); 8,52 (dd, $J = 4,5$ et 1,5 Hz : 2H).

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

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

Le (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé de la manière suivante : A une solution de 2 g de 4-(4-chlorobenzoyl)-pyridine dans 160 cm^3 d'éthanol, sont ajoutés, à une température voisine de 20°C, 348 mg de tétrahydroborure de sodium. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute 90 mg de tétrahydroborure de sodium. Après environ 1,5 heures à la même température, on dilue le milieu réactionnel

avec 200 cm³ de dichlorométhane et 200 cm³ d'eau. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à environ une valeur de 5 par ajout d'environ 13 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 2 g de (4-pyridyl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous forme d'une poudre blanche.

Exemple 83

La (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 300 mg de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-bromométhane, 225 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine, 125 mg d'iodure de potassium et 521 mg de carbonate de potassium dans 5 cm³ d'acétonitrile, est chauffé environ 2 heures au reflux du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré sur verre fritté. Le résidu solide est rincé avec du dichlorométhane, et les filtrats sont évaporés sous pression réduite. On obtient ainsi 402 mg d'une meringue chocolat qui est purifiée par chromatographie préparative sur couche mince de silice [4 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient un premier mélange de diastéréoisomères, soit 14 mg de (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue marron, et un second mélange de diastéréoisomères, soit 10 mg de (RS)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-

chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine sous forme d'une meringue beige.

Le premier mélange de diastéréoisomères possède les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,57 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 2,65 (s : 3H); de 3,15 à 3,30 (mt : 2H); 3,40 (mt : 1H); 3,63 (t large, J = 7,5 Hz : 1H); 4,27 (d, J = 11 Hz : 1H); 4,31 (s : 1H); 6,84 (tt, J = 9 et 2 Hz : 1H); 6,95 (mt : 2H); de 7,20 à 7,35 (mt : 5H); 7,63 (dd, J = 8 et 2,5 Hz : 1H); 8,38 (d, J = 2,5 Hz : 1H).

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

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

Le (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-méthanol peut être préparé en opérant du manière semblable à l'exemple 84 à partir de 22,5 cm^3 de

bromure de 4-chlorophénylmagnésium (solution 1 M dans l'éther éthylique) dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte d'argon, et 2,9 g de 2-chloro-pyridine-5-carboxaldéhyde dans 30 cm³ de tétrahydrofurane. On obtient ainsi 3,42 g de (2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)-méthanol sous
5 forme d'une poudre vert pâle.

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

Exemple 84

10 La (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine peut être préparée de la manière suivante : Un mélange de 50 mg 5-[bromo-(4-chlorophényl)-méthyl]-pyrimidine, 52,6 mg de chlorhydrate de (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine, 44 mg d'iodure de potassium et 73 mg de carbonate de potassium
15 dans 2 cm³ d'acétonitrile, est chauffé environ 5 heures au reflux du solvant. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est purifié par dépôt direct sur chromatographie préparative sur couche mince de silice [2 plaques préparatives Merck Kieselgel 60F254; 20x20 cm; épaisseur 0,5 mm], en éluant par un mélange méthanol-dichlorométhane (2,5-97,5 en volumes). Après élution de la zone
20 correspondant au produit recherché par un mélange méthanol-dichlorométhane (10-90 en volumes), filtration sur verre fritté, puis évaporation des solvants sous pression réduite à une température voisine de 40°C, on obtient un premier mélange de diastéréoisomères, soit 8 mg de
25 (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine sous forme d'une meringue jaune, et un second mélange de diastéréoisomères, soit 6 mg de (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine sous forme d'une meringue jaune.

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

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

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

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

- 5 Le (4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol peut être préparé en opérant du manière semblable à l'exemple 83 : à une solution de 636 mg de 5-bromopyrimidine, dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de -78°C, sont ajoutés goutte à goutte 2,5 cm³ de n.butyl lithium (solution 1,6 M dans l'hexane). Après 10 minutes à
- 10 une température voisine de -78°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 562 mg de 4-chlorobenzaldéhyde dans 1 cm³ de tétrahydrofurane. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de -78°C, on laisse remonter lentement la température du milieu réactionnel jusqu'à une température voisine de 20°C, et on ajoute successivement 15 cm³ d'une
- 15 solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, 60 cm³ d'acétate d'éthyle et 10 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 15 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté, et concentrées sous pression réduite (20 mbar) à une température voisine de 44°C. L'essentielle de l'huile orange
- 20 obtenue (1,09 g) est purifiée par chromatographie sur colonne de diamètre 30 mn garnie de 60 g de silice moyenne (0,063-0,200mm) à pression atmosphérique en éluant avec un gradient méthanol/dichlorométhane (0/100 à 7/93 en volumes). Les fractions ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 293 mg
- 25 de (4-chlorophényl)-pyrimidin-5-yl-méthanol sous forme d'une huile jaune.

Exemple 85

L'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-ylidene}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 0,23 g de l'ester

phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque dans 5 cm³ dichlorométhane on ajoute 0,140 g de 4-diméthylamino-pyridine puis 0,042 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle. Le mélange réactionnel est
5 agité 20 heures à 20°C, puis dilué par 10 cm³ d'eau. Après décantation, la phase organique est successivement lavée avec 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'une solution saturée de NaCl, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec à 40°C sous 2,7 kPa. L'huile obtenue est triturée pendant 45 minutes dans 50 cm³ d'éther diisopropylique. Le solide formé est filtré
10 fournissant 120 mg de l'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-ylidene}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque sous forme d'un solide beige fondant à 184°C [Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,53 (mf : 2H) ; 2,95 (s : 3H) ; 3,90 (mf : 2H) ; 4,04 (t, J = 5,5 Hz : 1H) ; 4,24 (mt : 3H) ; 4,49 (mf : 2H) ;
15 4,60 (mt : 1H) ; 5,90 (mf : 1H) ; de 7,05 à 7,50 (mt : 13H)].

L'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque est préparé de la façon suivante : A un mélange de 0,72 g de l'ester phénolique de l'acide 4-méthylsulfonylméthyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-
20 carbothioïque et de 0,708 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one dans 15 cm³ de tétrahydrofurane sec refroidi sous atmosphère inerte à -78°C on ajoute 0,52 g de tertibutylate de potassium. Le mélange réactionnel est agité à -78°C pendant 4 heures puis on ajoute 0,354 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-one. Après deux heures à -78°C, on laisse
25 revenir la température à 20°C. Le mélange réactionnel est dilué dans 100 cm³ d'eau puis le tétrahydrofurane est évaporé sous 2,7 kPa à 40°C. La phase aqueuse est extraite par deux fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont combinés et séchés sur sulfate de magnésium, concentrés sous 2,7kPa à 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur
30 silice (200g de silice, Amicon, 20-45 µm de porosité 60Angstroem, colonne

de 5 cm de diamètre) en éluant avec un mélange cyclohexane : acétate d'éthyle (6 : 4 en volume). Les fractions de $R_f=11/64$ (cyclohexane : acétate d'éthyle 6 : 4, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 240 mg de l'ester phénolique de l'acide 4-({1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-hydroxy-azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-méthyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque.

L'ester phénolique de l'acide 4-méthylsulfonylméthyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 1 g de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine dans 10 cm³ de dichlorométhane sous atmosphère d'argon, on ajoute 0,778 cm³ de thiochloroformiate de phényle. La solution prend instantanément une couleur ambrée très foncée. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à 21°C puis dilué dans 100 cm³ de dichlorométhane. Le milieu organique est lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé à sec à 40°C sous 2,7 kPa . Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur cartouche de silice (référence SIL-020-005, FlashPack, Jones Chromatography Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Royaume Uni) en éluant avec un mélange de cyclohexane : d'acétate d'éthyle 6 : 4 (10 cm³/min, fractions de 5 cm³). Les fractions de $R_f=12/74$ (cyclohexane : acetate d'éthyle 1 :1, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne) sont réunies et concentrées sous 2,7 kPa à 40°C pour conduire à 700 mg de l'ester phénolique de l'acide 4-méthylsulfonylméthyl-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carbothioïque.

La 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 17,6 g de bromure de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-pyridinium dans 700 cm³ d'eau refroidie à 5°C, on ajoute goutte à goutte en une heure une solution de 5,14 g de

borohydrure de sodium et de 25 g de carbonate de sodium dans 700 cm³ d'eau en ne dépassant pas une température de 5°C dans le milieu réactionnel. Le milieu réactionnel est agité pendant quatre heures à 0°C puis on laisse revenir à température ambiante pendant la nuit. Le solide jaune
5 formé est isolé par filtration et séché sous 2,7 kPa, fournissant 9,6 g de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine ayant un R_f de 44/81 (dichlorométhane : méthanol, 95 : 5 en volumes, plaque de silice, Merck référence 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Allemagne).

Le bromure de 1-benzyl-4-méthylsulfonylméthyl-pyridinium peut être préparé
10 de la façon suivante : A une solution de 10g de 4-méthylsulfonylméthyl-pyridine dans 200 cm³ l'acétonitrile on ajoute 14 cm³ de bromure de benzyle puis on chauffe à reflux pendant 3 heures puis on laisse revenir à température ambiante pendant la nuit. Le solide formé est filtré, séché sous vide à 2,7 kPa, fournissant 17,6 g de bromure de 1-benzyl-4-
15 méthylsulfonylméthyl-pyridinium.

La 4-méthylsulfonylméthyl-pyridine peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 57,4 g de chlorhydrate de 4-chlorométhyl pyridine dans 700 cm³ d'éthanol on ajoute lentement 14g d'hydroxyde de sodium en pastilles puis 35,7g de méthanesulfinate de sodium. Après addition la température est
20 de 28°C. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant deux heures puis on laisse revenir à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel est porté à 50°C puis filtré à chaud sur papier. Le filtrat est évaporé à sec à 40°C sous 2,7 kPa. Le résidu est recristallisé dans 300 cm³ d'isopropanol fournissant 29,6 g de 4-méthylsulfonylméthyl-pyridine.

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

actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est
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 polyéthylèneglycols.

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

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont
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 de panique, des neuropathies périphériques, des glaucomes, de la migraine,
15 de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer, de la chorée de Huntington, du syndrome de Raynaud, des tremblements, du désordre compulso-obsessionnel, de la démence sénile, des désordres thymiques, du syndrome de Tourette, de la dyskinésie tardive, des désordres bipolaires, des cancers, des désordres du mouvement induit par les médicaments, des
20 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

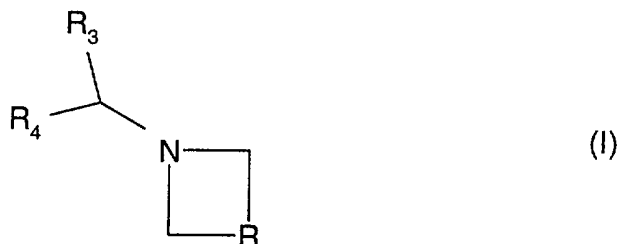
EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la
10 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 - Un composé de formule



dans laquelle

5 R représente un radical CR_1R_2 , $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2alk$,

soit R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical
 $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-R_6$,
 $-CO-R_6$, $-SO-R_6$, $-SO_2-R_6$, $-C(OH)(R_{12})(R_6)$, $-C(=NOalk)R_6$, $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$,
 $-CH_2-C(=NOalk)R_6$, $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_6)NHSO_2alk$, $-CH(R_6)NHCONHalk$
 10 ou $-CH(R_6)NHCOalk$,

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

R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou
 cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle,
 15 ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs
 halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,
 $-CO-alk$, cyano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$,
 alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle,
 alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_{24}R_{25}$; soit un
 20 hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle,
 benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-
 dihydrobenzothiényne, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle,

pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolye, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolye, thiazolye, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₂₄R₂₅,
 5 -CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

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

R₆ représente un radical Ar ou Het,

R₇ représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle
 10 éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle,

R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₉ représente un radical -CO-NR₂₆R₂₇, -COOH, -COOalk, -CH₂OH, -NH-CO-NH-alk, -CH₂-NHR₂₈ ou -NHCOOalk,

R₁₀ représente un radical Ar ou Het,

15 R₁₁ représente un radical -SO₂-alk, -SO₂-Ar, -SO₂-Het,

R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het,

R₁₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R₁₄ représente un radical Ar, Het, -alk-Ar ou -alk-Het,

R₁₅ représente un radical alkyle, cycloalkyle ou -alk-NR₂₉R₃₀,

20 R₁₆ et R₁₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs

autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

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

R_{19} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, $-SO_2alk$, $-CO-NHalk$ ou $-COOalk$,

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

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

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

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

R_{26} et R_{27} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, -alk-COOalk, -alk-Ar, -alk-Het, Het, -alk-N(alk)₂, R_{26} et R_{27} peuvent également former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique
 5 insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alcoxy, halogène,

R_{28} représente un radical -CH₂-alk, benzyle, -SO₂alk, -CONHalk, -COalk, cycloalkylalkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, -CO-(CH₂)_nOH,
 10

n est égal à 1, 2 ou 3,

R_{29} et R_{30} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{29} et R_{30} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à
 15 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R_{31} et R_{32} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar ou bien R_{31} et R_{32} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle et pipéridinyle,
 20

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₂₂R₂₃, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle,
 25

alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, $-\text{alk}-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF_3 , OCF_3 , Het, $-\text{O}-\text{alk}-\text{NH}-\text{cycloalkyle}$ ou SO_2NH_2 ,

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

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les
 10 radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone, leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

2 - Un composé selon la revendication 1 pour lequel Het est choisi parmi benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényne, benzoxazolyle, chromannyle,
 15 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényne, furyle, indolinyle, indolyne, isochromannyle, isoquinolyle, pipéridyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényne.

3 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque
 20 R_{16} et R_{17} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

4 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque
 25 R_{18} et R_{19} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons

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

5 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'hétérocycle formé par $NR_{20}R_{21}$ est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle, pipérazinyle ou imidazolyle.

6 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{22} et R_{23} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

7 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{24} et R_{25} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

8 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{26} et R_{27} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

9 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R_{29} et R_{30} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

10 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel

R représente un radical CR_1R_2 ,

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ ou $C(R_8)(R_9)(R_{10})$,

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

R_8 représente un atome d'hydrogène,

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

R_{10} représente un radical Ar ou Het,

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

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

R_{22} et R_{23} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{22} et R_{23} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à
 20 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

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

hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, -CO-NH₂,

- 5 Ar représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOalk, -CONR₂₂R₂₃, alkylsulfonyl, hydroxyalkyle, -alk-NR₂₄R₂₅, -NR₂₄R₂₅, hydroxy, CF₃, OCF₃, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO₂NH₂,

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

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

11 Un composé selon la revendication 1 choisi parmi les composés suivants :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 10 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(R)-{[3-azétidin-1-yl-phényl]méthylsulfonyl-méthyl}azétidine,

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

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

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

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

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

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

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

- (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine,
- 5 (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-bis-trifluorométhylphényl)méthylsulfonyl-méthyl]azétidine
- 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-3-(phénylsulfonylméthyl)-azétidine,
- (RS)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- 10 (R)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- (S)-1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-3-méthyl-azétidine,
- (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-
- 15 cyclohexylacétamide,
- (R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,
- (S)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-cyclohexylacétamide,
- 20 (RS)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,
- (R)-2-{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(3,5-difluorophényl)-N-isobutylacétamide,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- (S)-1-[bis-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 5 (SS)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SR)-{1-[(3-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 10 (RS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SS)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- 15 (RR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (SR)-{1-[(4-pyridyl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,
- (RS)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- 20 (SR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,
- (RR)-5-((4-chlorophényl)-{3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidin-1-yl}-méthyl)-pyrimidine,

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

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

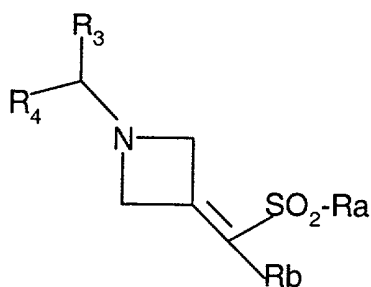
5 (RR)-{1-[(2-chloro-pyrid-5-yl)-(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)-méthylsulfonyl-méthyl]-azétidine,

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

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

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

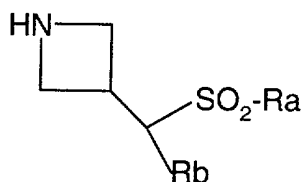
12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_{11} représente un radical $-SO_2-Ar$, $-SO_2-Het$ ou $-SO_2-alk$ et R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het , caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de formule :



20 dans laquelle Ra représente un radical alkyle, Het ou Ar et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het , alkyle, Ar et Het ayant les

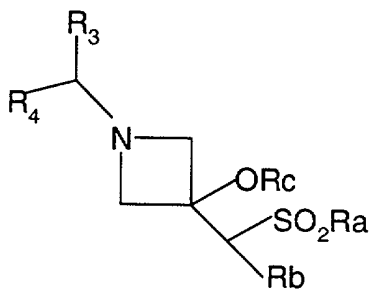
mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 13 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_{11} représente un radical $-SO_2-Ar$, $-SO_2-Het$ ou $-SO_2-alk$ et R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het , caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé $R_3CH(Br)R_4$ avec un dérivé de formule :



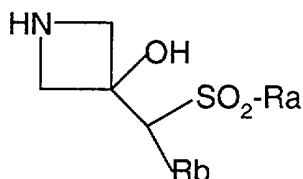
dans laquelle R_a représente un radical alkyle, Het ou Ar et R_b représente un atome d'hydrogène ou un radical Ar ou Het , alkyle, Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 14 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2alk$ caractérisé en ce que l'on déshydrate un dérivé de formule :



dans laquelle soit Ra représente un radical Ar ou Het et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R_3 , R_4 , Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

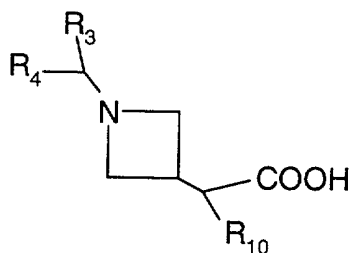
15 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $C=C(R_5)SO_2R_6$ ou $C=C(R_7)SO_2alk$ caractérisé en ce que l'on fait réagir $R_3CH(Br)R_4$ avec un dérivé de formule :



dans laquelle soit Ra représente un radical Ar ou Het et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, soit Ra représente un radical alkyle et Rb représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétérocyclényle éventuellement substitué par un radical -CSO-phényle, Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, R_3 , R_4 , Ar et Het ayant les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

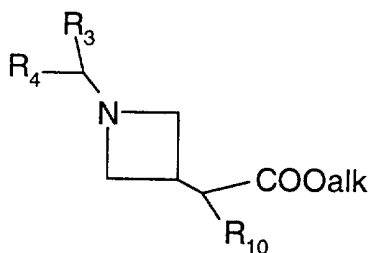
20 16 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical $-CO-NR_{26}R_{27}$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on

fait réagir une amine $\text{HNR}_{26}\text{R}_{27}$ dans laquelle R_{26} et R_{27} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, sur un acide de formule :



5 dans laquelle R_3 , R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

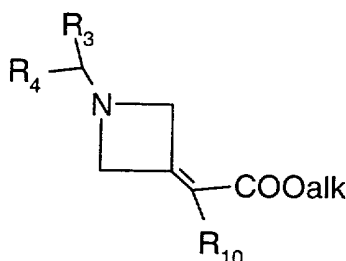
17 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical -COOH et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on hydrolyse l'ester correspondant de formule :



15 dans laquelle R_3 , R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

18 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1

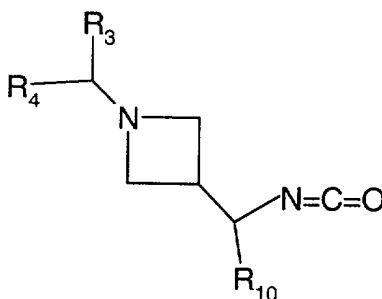
représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical -COOalk ou -CH₂OH et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule :



5

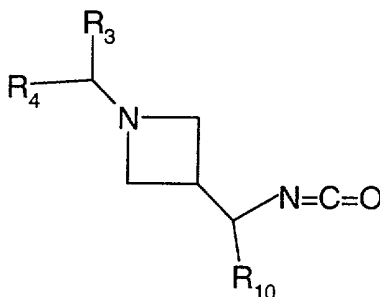
dans laquelle R_3 , R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 10 19 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical -NHCOOalk et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on
- 15 fait réagir un alcool alkOH pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) sur un dérivé de formule :



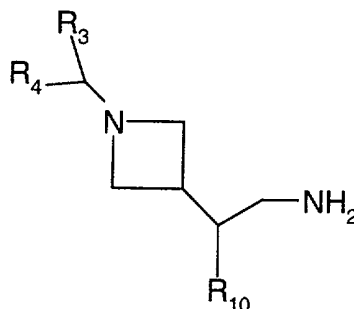
dans laquelle R_3 , R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 20 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $C(R_8)(R_9)(R_{10})$ dans lequel R_8 représente un atome d'hydrogène, R_9 représente un radical -NH-CO-NH-alk et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine $alkNH_2$ pour laquelle alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) avec un dérivé de formule :



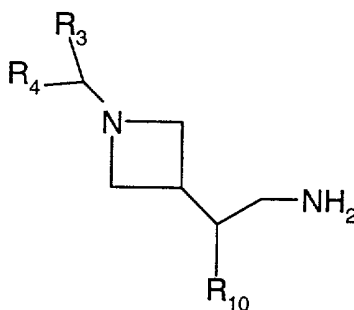
dans laquelle R_3 , R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 21 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} représente un radical $-CH_2$ -alk ou benzyle et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



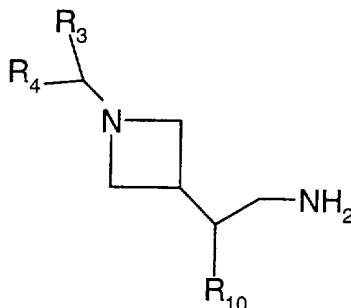
dans laquelle R_3 , R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, avec un aldéhyde $R_x\text{CHO}$ pour lequel R_x représente un radical $-\text{CH}_2\text{-alk}$ ou benzyle et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

22 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical $-\text{CH}_2\text{-NHR}_{28}$, R_{28} représente un radical $-\text{SO}_2\text{alk}$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir une amina de formule :



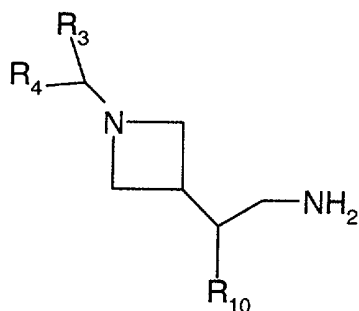
dans laquelle R_3 , R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé ClSO_2R_z pour lequel R_z représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

23 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} représente un radical $-CO-NHalk$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



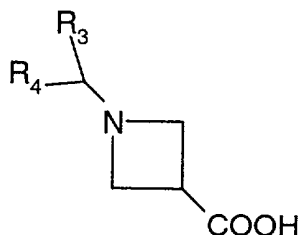
dans laquelle R_3 , R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $RyNCO$ pour lequel Ry représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

24 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, R_8 est un atome d'hydrogène, R_9 est un radical $-CH_2-NHR_{28}$, R_{28} représente un radical $-COalk$, cycloalkylalkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, $-CO-(CH_2)_nOH$ et R_{10} représente un radical Ar ou Het caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 et R_{10} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un acide HOOCR_w pour lequel R_w représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), cycloalkylalkyle, cycloalkyle, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ et n est égal à 1, 2, 3, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

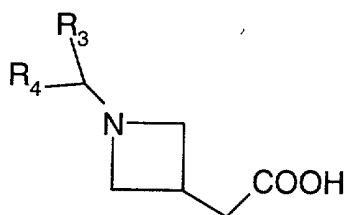
25 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 est un radical $-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine $\text{HNR}_{13}\text{R}_{14}$ dans laquelle R_{13} et R_{14} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule :



dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la formule (I), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

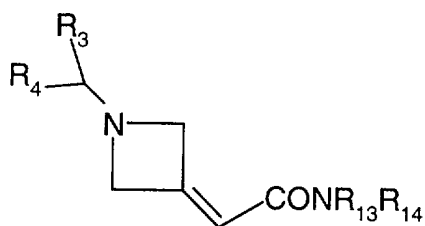
26 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 est un radical $-\text{CH}_2-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ caractérisé en

ce que l'on fait réagir une amine $\text{HNR}_{13}\text{R}_{14}$ dans laquelle R_{13} et R_{14} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule :



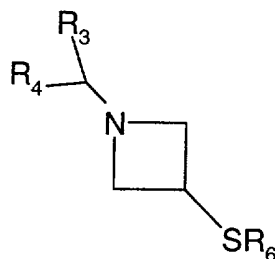
5 dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

27 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 est un radical $-\text{CH}_2-\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ caractérisé en
10 ce que l'on réduit un dérivé de formule :



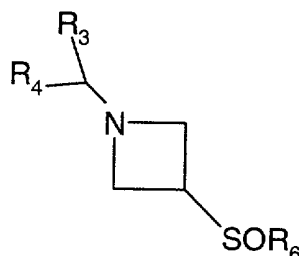
dans laquelle R_3 , R_4 , R_{13} et R_{14} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

15 28 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{SOR}_6$ caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



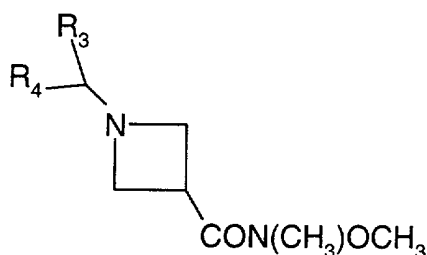
dans laquelle R_3 , R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 5 29 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-SO_2R_6$ caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



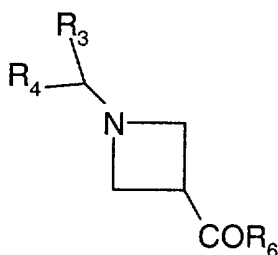
- 10 dans laquelle R_3 , R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 30 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-COR_6$ caractérisé en
15 ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



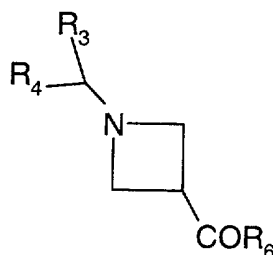
dans laquelle R_3 , R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $R_6\text{MgBr}$ pour lequel R_6 a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

31 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}_6)(\text{R}_{12})$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



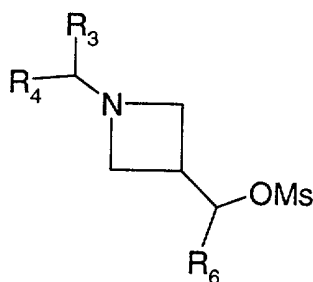
dans laquelle R_3 , R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé R_{12}MgBr pour lequel R_{12} a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

32 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{C}(=\text{NOalk})\text{R}_6$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé alkONH_2 pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

33 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, R_{31} et R_{32} représentent des atomes d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir de l'ammoniaque sur un dérivé de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et Ms représente un radical méthylsulfonyloxy, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

34 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{CH}(\text{R}_6)\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou $-\text{alk}-\text{Ar}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure HalR_{31} sur un composé de formule (I)

correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

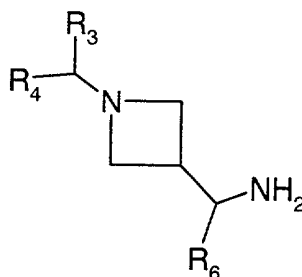
5 35 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des radicaux alkyle, Ar ou -alk-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure $HalR_{32}$ sur un composé de formule (I) correspondant
10 pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

15 36 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar caractérisé en ce que l'on fait réagir un aldéhyde $RaCHO$ pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I) correspondant pour
20 lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

25 37 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar et R_{32} est un radical alkyle (2-6C) ou -alk(2-6C)-Ar peuvent être caractérisé en ce que l'on fait réagir un aldéhyde $RaCHO$ pour lequel Ra est un radical alkyle ou -alk-Ar sur un composé de formule (I)

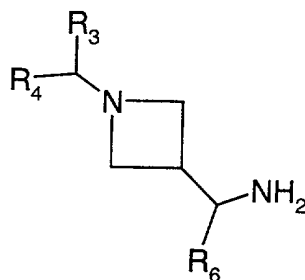
correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} est un atome d'hydrogène et R_{32} est un radical alkyle, Ar ou -alk-Ar), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 5 38 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle choisi parmi aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle caractérisé en
- 10 ce que l'on fait réagir un dihalogénure Hal-alk(2-5C)-Hal sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, R_{31} et R_{32} sont des atomes d'hydrogène), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.
- 15 39 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NHSO_2alk$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



- 20 dans laquelle R_3 , R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $ClSO_2alk$ pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

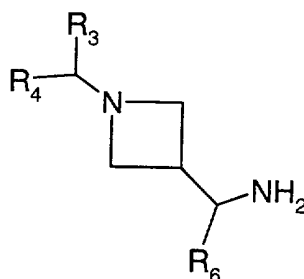
40 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH(R_6)NHCONHalk$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



5

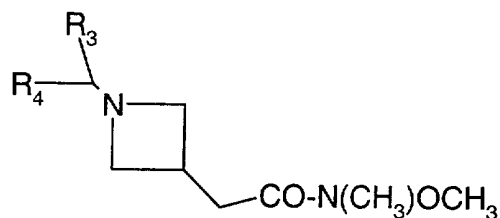
dans laquelle R_3 , R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $alkNCO$ pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

10 41 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical ou $-CH(R_6)NHCOR_{31}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



15 dans laquelle R_3 , R_4 et R_6 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $R_{31}COOH$ pour lequel R_{31} a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

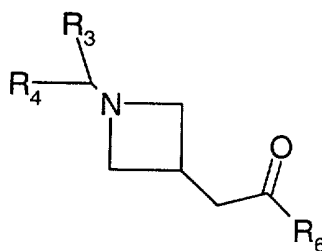
42 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH_2-COR_6$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



5

dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule R_6MgBr pour lequel R_6 a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

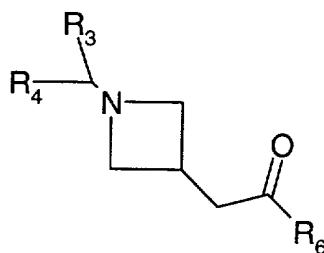
- 10 43 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-CH_2-CH(R_6)-NR_{31}R_{32}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir une dérivé de formule :



- 15 dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule $HNR_{31}R_{32}$ pour lequel R_{31} et R_{32} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

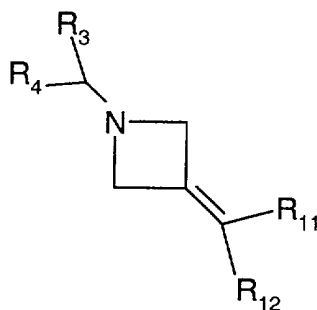
- 20 44 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1

est un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{NOalk})\text{R}_6$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3 et R_4 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé de formule alkONH_2 pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

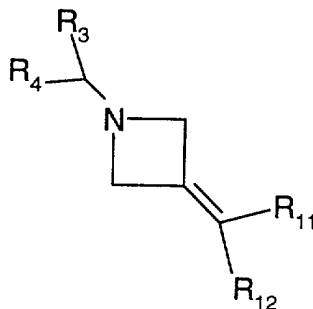
45 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical cyano et R_2 représente un radical $-\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$ dans lequel R_8 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec du cyanure de sodium, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

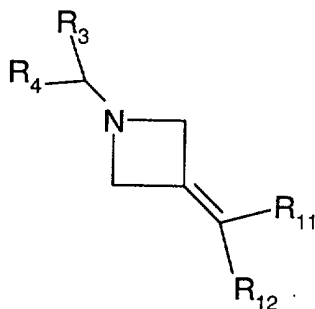
46 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1

représente un radical $-S-alk-NR_{16}R_{17}$ et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



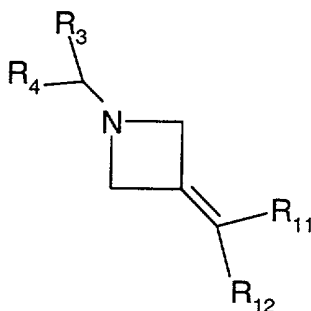
- 5 dans laquelle R_3 , R_4 , R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $HS-alk-NR_{16}R_{17}$ pour lequel alk représente un radical alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) et R_{16} et R_{17} ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou
- 10 organique.

- 47 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-NHR_{15}$ et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un
- 15 dérivé de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 , R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé H_2NR_{15} pour lequel R_{15} a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 5 48 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical alkyle et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



10

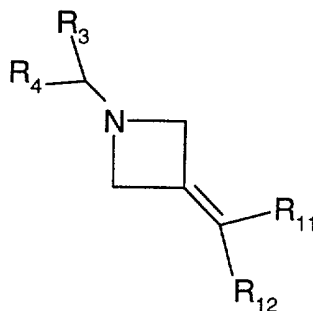
dans laquelle R_3 , R_4 , R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $alkMHal$ pour lequel alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée) et M représente un métal, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou

15

49 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-NR_{20}R_{21}$ et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$ dans lequel R_8 est un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on fait réagir

20

un dérivé de formule :



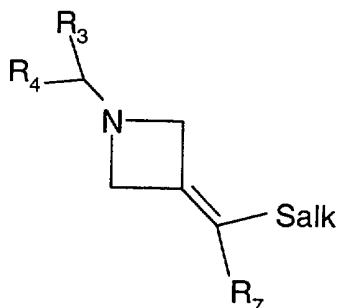
dans laquelle R_3 , R_4 , R_{11} et R_{12} ont les mêmes significations que dans la revendication 1 avec un dérivé $\text{HNR}_{20}\text{R}_{21}$ pour lequel $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

50 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-\text{alk}-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, R_{18} et R_{19} représentent des atomes d'hydrogène caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical cyano, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

51 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-\text{alk}-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, R_{18} représente un atome d'hydrogène et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, $-\text{SO}_2\text{alk}$, $-\text{CO}-\text{NHalk}$ ou $-\text{COOalk}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure HalR_{19} , Hal représente un halogène avec un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-\text{alk}-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, R_{18} et R_{19} représentent un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

52 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1

- représente un radical $-\text{alk}-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, R_{18} représente un radical alkyle et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, $-\text{SO}_2\text{alk}$, $-\text{CO}-\text{NHalk}$ ou $-\text{COOalk}$ caractérisé en ce que l'on fait réagir un halogénure d'alkyle avec un composé de formule (I) correspondant pour lequel R représente un radical CR_1R_2 dans lequel R_1 représente un radical $-\text{alk}-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, R_{18} représente un atome d'hydrogène et R_{19} représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkylcarbonyle, $-\text{SO}_2\text{alk}$, $-\text{CO}-\text{NHalk}$ ou $-\text{COOalk}$, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.
- 53 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical CR_1R_2 dans lequel soit R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical $-\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$ ou $-\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$, soit R_1 représente un radical alkyle, $\text{NH}-\text{R}_{15}$, cyano, $-\text{S}-\text{alk}-\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, ou $-\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ et R_2 représente un radical $-\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})$ et R_8 représente un radical alkyle caractérisé en ce que l'on alkyle un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_8 est un atome d'hydrogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.
- 54 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R représente un radical $\text{C}=\text{C}(\text{R}_7)\text{SO}_2\text{alk}$ caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



dans laquelle R_3 , R_4 et R_7 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 et alk représente un radical alkyle (1-6C en chaîne droite ou ramifiée), isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

- 5 55 - Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 11.

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2805818

N° d'enregistrement
national

FA 584585
FR 0002775

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 décembre 1980 (1980-12-30) * le document en entier * ---	1-55	C07D413/06 C07D403/14 C07D403/10 C07D401/06
A	EP 0 406 112 A (ESTEVE LABOR DR) 2 janvier 1991 (1991-01-02) * revendications * ---	1-55	C07D205/06 C07D205/04 A61K31/397 A61P25/00
A	WO 97 01556 A (NOVONORDISK AS ;OLESEN PREBEN H (DK); HANSEN JAN BONDØ (DK)) 16 janvier 1997 (1997-01-16) * revendications * -----	1-55	A61P9/00 A61P5/00 A61P11/00 C07D413/06 C07D295/00
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
10 novembre 2000		Chouly, J	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			