



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 183**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01909938 .1**

96 Fecha de presentación : **01.03.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1263721**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.12.2002**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen derivados de 3-amino-azetidina, nuevos derivados y su preparación.**

30 Prioridad: **03.03.2000 FR 00 02777**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2011

73 Titular/es: **AVENTIS PHARMA S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR

72 Inventor/es: **Bouquerel, Jean;**
Hittinger, Augustin;
Myers, Michael;
Grisoni, Serge;
Filoché, Bruno;
Bouchard, Herve y
Achard, Daniel

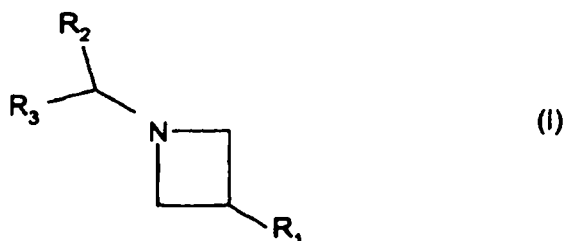
74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que contienen derivados de 3-amino-azetidina, nuevos derivados y su preparación.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto de fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, los nuevos derivados de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y su preparación.

El compuesto de fórmula (I) para el que R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y es SO_2 , R_5 representa un radical metilo y R_6 representa un radical fenilo se describe como intermedio de síntesis en la patente WO99101451. Los demás compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son nuevos y como tales forman parte de la invención.

En la fórmula (I)

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

Y es CO o SO_2 ,

R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan bien un grupo aromático elegido entre fenilo, naftilo e indenilo, estando estos grupos aromáticos sin sustituir o sustituidos con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CO-alk$, ciano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquilo, o $-alk-NR_7R_8$; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, pirimidinilo, furilo, imidazolilo, isocromanilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo o hidroxialquilo,

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

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_6 representa un radical fenilalquilo, Het o Ar,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, $-COOalk$, cicloalquilo, alquícicloalquilo, $-alk-O-alk$ o hidroxialquilo o bien R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, oxo, hidroxialquilo, $-alk-O-alk$ o $-CO-NH_2$,

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

Ar representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, $-CO-alk$, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_{12}R_{13}$, $-CO-NH-NR_{14}R_{15}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, $-alk-NR_{14}R_{15}$, $-NR_{14}R_{15}$, alquiltioalquilo, formilo, hidroxilo, hidroxialquilo, Het, $-O-alk-$

ES 2 351 183 T3

NH-cicloalquilo, OCF_3 , CF_3 , -NH-CO-alk, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes con un dioximetileno,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxycarbonilo, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 , estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada,

R_{12} y R_{13} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_{14} y R_{15} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalk, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alk-O-alk, hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

alk representa un radical alquilo o alquilenos.

En las definiciones anteriores y en las que siguen, salvo mención contraria, los radicales y partes alquilo y alquilenos y los radicales y partes alcoxi tienen cadena lineal o ramificada y contienen de 1 a 6 átomos de carbono y los radicales cicloalquilo contienen de 3 a 10 átomos de carbono.

Entre los radicales alquilo se pueden citar los radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Entre los radicales alcoxi se pueden citar los radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y pentiloxi.

Entre los radicales cicloalquilo, se pueden citar los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

Entre los heterociclos representados por Het, se pueden citar los siguientes heterociclos: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, cinolina, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirazol, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, pirrolidina, triazol, furano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxycarbonilo, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 .

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse en forma de enantiómeros y diastereoisómeros. Estos isómeros ópticos y sus mezclas forman parte igualmente de la invención.

De forma preferente, los compuestos de fórmula (I) son aquellos para los que

R_1 representa un radical -N(R_9)-Y- R_6 ,

Y es SO_2 ,

R_2 representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -CONR₇R₈, hidroxialquilo o -alk-NR₇R₈; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo, pirimidinilo, tiazolilo y tienilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo o hidroxialquilo,

R_3 representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -CONR₇R₈, hidroxialquilo o -alk-NR₇R₈; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo, pirimidinilo, tiazolilo y tienilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo o hidroxialquilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R_6 representa un radical naftilo, fenilalquilo, Het o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, -CO-alk, COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, hidroxilo, hidroxialquilo, Het, OCF_3 , CF_3 , -NH-CO-alk, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, -NH-COOalk, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes con dioximetileno,

R₇ y R₈, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₇ y R₈ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R₉ y R₁₀, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R₉ y R₁₀ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo o -CO-NH₂,

R₁₂ y R₁₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₁₂ y R₁₃ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R₁₄ y R₁₅, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R₁₄ y R₁₅ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcocicarbonilo, oxo, hidroxilo, estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo elegido entre los heterociclos siguientes: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahydroisoquinolina y tetrahydroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF₃ o CF₃.

Aún más preferentemente, los compuestos de fórmula (I) se eligen entre los compuestos siguientes:

R₁ representa un radical -N(R₅)-Y-R₆,

Y es SO₂,

R₂ representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o hidroxialquilo; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

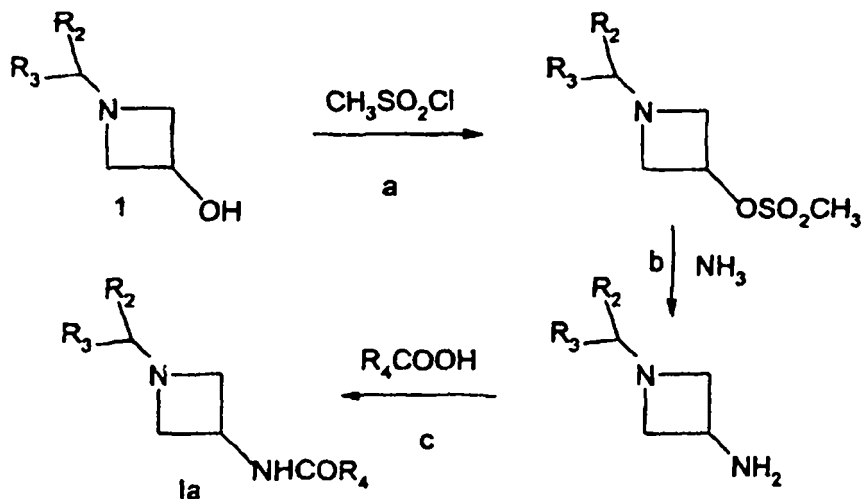
R₃ representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R₆ representa un radical naftilo, fenilalquilo, Het o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, -NR₁₄R₁₅, hidroxilo, hidroxialquilo, OCF₃, CF₃ o -SO₂NH₂, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes con dioximetileno R₁₄ y R₁₅, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R₁₄ y R₁₅ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcocicarbonilo, oxo, hidroxilo, estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo elegido entre los heterociclos siguientes: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinolina, pirrol, piridina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF₃ o CF₃.

Los compuestos de fórmula (I) para los que R_1 representa un radical $-NHCOR_4$ pueden prepararse según el esquema de reacción siguiente:



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

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

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

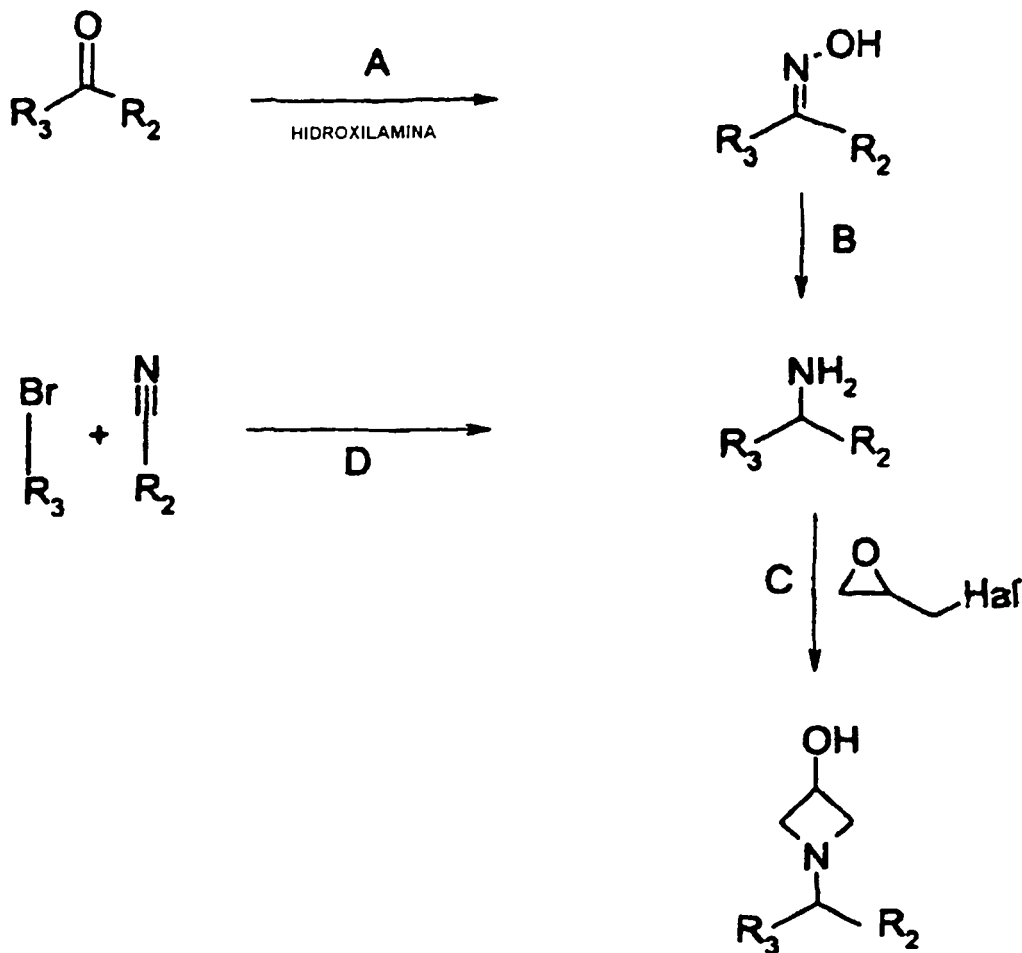
La etapa c se efectúa generalmente en presencia de un agente de condensación utilizado en la química peptídica tal como una carbodiimida (por ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N'-dicyclohexilcarbodiimida) o N,N'-diimidazol carbonilo, en un disolvente inerte tal como un éter (tetrahydrofurano, dioxano, por ejemplo), una amida (dimetilformamida) o un disolvente clorado (cloruro de metileno, dicloro-1,2 etano, cloroformo, por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. Se puede utilizar igualmente un derivado reactivo de ácido como un cloruro de ácido, opcionalmente en presencia de un aceptor de ácido tal como una base orgánica nitrogenada (trialquilamina, piridina, diaza-1,8 biciclo[5.4.0]undeceno-7 o diaza-1,5 biciclo[4.3.0]noneno-5 por ejemplo), en un disolvente tal como se ha citado anteriormente, o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Los derivados R_4COOH son comerciales o pueden obtenerse según los métodos descritos en R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 351 183 T3

Los azetidinos de fórmula 1 pueden obtenerse por aplicación o adaptación de los métodos descritos por KATRITZKY A.R *et al.*, J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), o DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) y en los ejemplos. Se opera generalmente según el esquema de reacción siguiente:



en estas fórmulas R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula (I) y Hal representa un átomo de cloro o de bromo.

En la etapa A, se opera preferiblemente en un disolvente inerte tal como un alcohol alifático C1-4 (por ejemplo, etanol o metanol), opcionalmente en presencia de un hidróxido de metal alcalino, a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

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

En la etapa C, se opera preferiblemente en un disolvente inerte tal como un alcohol alifático C1-4 (por ejemplo, etanol o metanol), en presencia de hidrogenocarbonato de sodio, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

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

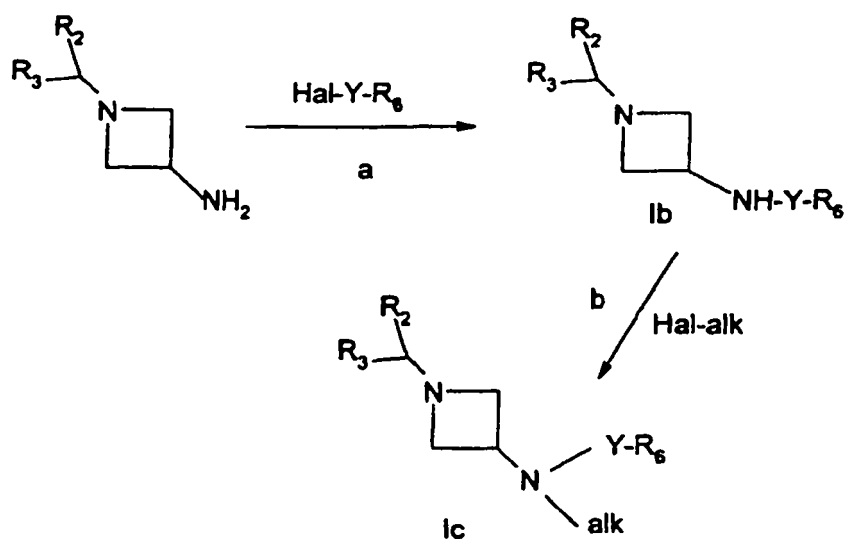
Los derivados R_2-CO-R_3 son comerciales o pueden obtenerse por aplicación o adaptación de los métodos descritos por KUNDER N.G. *et al.* J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2815, (1997) MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER *et al.*, J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995);

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

Los derivados R_3Br son comerciales o pueden obtenerse por aplicación o adaptación de los métodos descritos por BRANDSMA L. *et al.*, Synth. Comm., 20 (11) 1697 y 3153 (1990); LEMAIRE M. *et al.*, Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. *et al.*, Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Los derivados R_2CN son comerciales o pueden obtenerse por aplicación o adaptación de los métodos descritos por BOUYSSOU P. *et al.*, J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. *et al.*, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. *et al.*, J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. *et al.*, J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Los compuestos de fórmula (I) para los que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ pueden prepararse según el esquema de reacción siguiente:



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

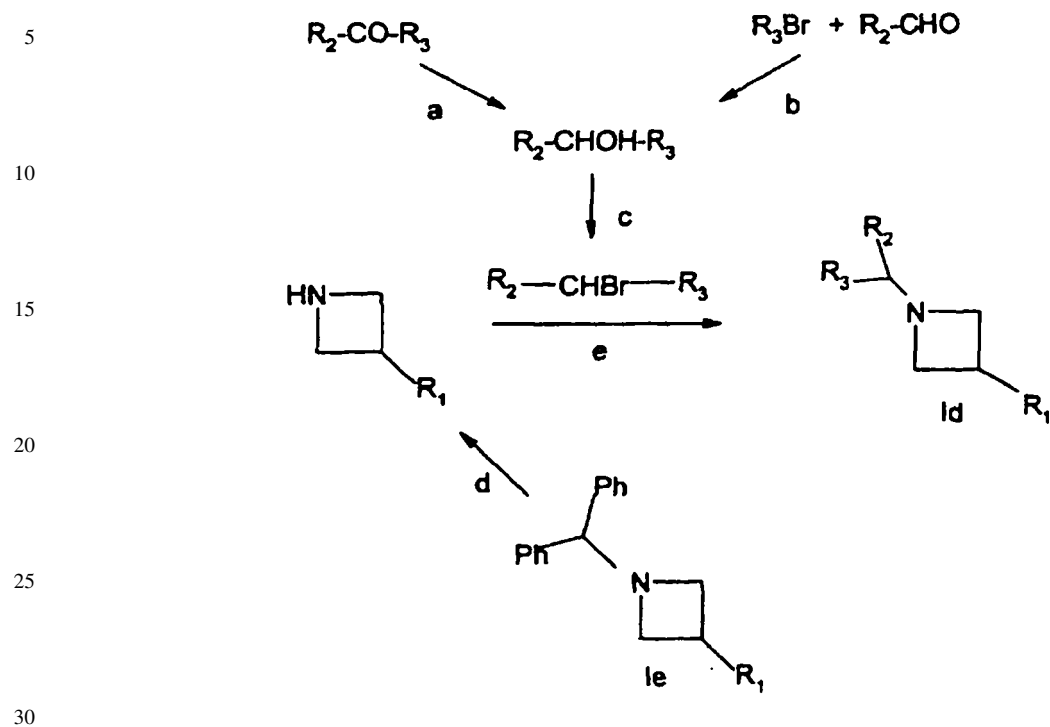
La etapa a se efectúa generalmente en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dioxano, un disolvente clorado (diclorometano, cloroformo, por ejemplo), en presencia de una amina tal como una trialkilamina (triethylamina por ejemplo), a una temperatura comprendida entre $5^{\circ}C$ y $20^{\circ}C$.

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

Los derivados $Hal-SO_2R_6$ son comerciales o pueden obtenerse por halogenación de los ácidos sulfónicos correspondientes, principalmente *in situ* en presencia de clorosulfonilisocianato y de alcohol, en un disolvente halogenado (diclorometano, cloroformo por ejemplo).

Los derivados $Hal-CO-R_6$ son comerciales o pueden prepararse según los métodos descritos en R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse igualmente según el esquema de reacción siguiente:



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

35 La etapa a se efectúa generalmente en un alcohol tal como metanol, en presencia de borohidruro de sodio, a una temperatura cercana a 20°C. En la etapa b, se prepara el magnesiano del derivado bromado y se hace reaccionar, en un disolvente inerte tal como éter etílico o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

40 La etapa c se efectúa mediante un agente de halogenación tal como ácido bromhídrico, bromuro de tionilo, cloruro de tionilo, una mezcla de trifenilfosfina y tetrabromuro o tetracloruro de carbono, en ácido acético o un disolvente inerte tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono o tolueno, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

45 La etapa d se efectúa mediante hidrógeno, en presencia de carbón con paladio en un alcohol tal como metanol, a una temperatura cercana a 20°C.

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

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

55 Los compuestos de fórmula (I) para los que R, representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con hidroxilo pueden prepararse igualmente por hidrólisis de un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con alcoxi.

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

65 Los compuestos de fórmula (I) para los que R, representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con hidroxialquilo(C1) pueden prepararse igualmente por acción del hidruro de diisobutilaluminio sobre un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con alcoxicarbonilo.

Esta reacción se efectúa generalmente en un disolvente inerte tal como tolueno, mediante hidruro de diisopropilaluminio, a una temperatura comprendida entre -50°C y 25°C.

Los compuestos de fórmula (I) para los que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con pirrolidinil-1 pueden prepararse igualmente por acción de pirrolidina y de un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con flúor.

5 Esta reacción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte tal como dimetilsulfóxido, a una temperatura de 90°C.

El experto en la técnica entenderá que, para poner en práctica los procedimientos según la invención que se han descrito anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, hidroxí y carboxi con el fin de evitar reacciones secundarias. Estos grupos son los que se pueden eliminar sin afectar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amino se pueden citar carbamatos de terc-butilo o de metilo que pueden regenerarse por medio de yodotrimetilsilano o de alilo mediante el uso de catalizadores de paladio. Como ejemplos de grupos protectores de la función hidroxí, se pueden citar trietilsililo, terc-butildimetilsililo que pueden regenerarse por medio de fluoruro de tetrabutylamonio o bien acetales disimétricos (por ejemplo, metoximetilo o tetrahidropirranilo) con regeneración por medio de ácido clorhídrico. Como grupos protectores de las funciones carboxi, se pueden citar ésteres (por ejemplo, alilo o bencilo), oxazoles y 2-alkil-1,3-oxazolinas. Otros grupos protectores utilizables se describen por GREENE T.W. *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, 1991, John Wiley & Sons.

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

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

30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden transformar opcionalmente en sales de adición con un ácido mineral u orgánico por acción de dicho ácido en un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado. Estas sales forman igualmente parte de la invención.

35 Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, se pueden citar las siguientes sales: bencenosulfonato, hidrobromuro, hidrocloreuro, citrato, etanosulfonato, fumarato, gluconato, yodato, isetionato, maleato, metanosulfonato, metilen-bis-b-oxinaftoato, nitrato, oxalato, pamoato, fosfato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, teofilinacetato y p-toluenosulfonato.

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

45 De este modo, estos compuestos pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de psicosis incluyendo esquizofrenia, trastornos de ansiedad, depresión, epilepsia, neurodegeneración, trastornos cerebelosos y espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneano, ataques de pánico, neuropatías periféricas, glaucomas, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, síndrome de Raynaud, temblores, trastorno obsesivo compulsivo, demencia senil, trastornos del timo, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, trastornos bipolares, cánceres, trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonías, choques endotóxicos, choques hemorrágicos, hipotensión, insomnio, enfermedades inmunológicas, esclerosis en placas, vómitos, asma, trastornos de la alimentación (bulimia, anorexia), obesidad, trastornos de la memoria, en abstinencia de tratamientos crónicos y abuso de alcohol o de medicamentos (por ejemplo, opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetamina, fenciclidina, alucinógenos o benzodiazepinas), como analgésicos o potenciadores de la actividad analgésica de los medicamentos narcóticos y no narcóticos. También pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención del tránsito intestinal.

60 La afinidad de los compuestos de fórmula (I) por los receptores de cannabis se determinó según el método descrito por KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK D.A. en *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 264 1352-1363 (1993).

En este ensayo, la CI_{50} de los compuestos de fórmula (I) es inferior o igual a 1.000 nM.

65 Su actividad antagonista se ha demostrado por medio del modelo de hipotermia inducida por un agonista de los receptores de cannabis (CP-55940) en ratones, según el método descrito por Pertwee R.G. en *Marijuana*, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

ES 2 351 183 T3

En este ensayo, la DE₅₀ de los compuestos de fórmula (I) es inferior o igual a 50 mg/kg.

Los compuestos de fórmula (I) presentan una toxicidad baja. Su DL₅₀ es superior a 40 mg/kg por vía subcutánea en los ratones.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

A una disolución de 61,4 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il-amina en 3 cm³ de diclorometano se añaden, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, sucesivamente 69,3 mm³ de trietilamina y 110 mg de cloruro de tien-2-il-sulfonilo. Después de 68 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se introduce en un cartucho Bond Elut® SCX (3 cm³/500 mg), eluyendo sucesivamente dos veces con 2 cm³ de diclorometano y dos veces con 2 cm³ de disolución 1 M de amoníaco en metanol. Las fracciones amoniacaes se unen y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto obtenido se disuelve en 5 cm³ de diclorometano, se lava tres veces con 3 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen así 60 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-tien-2-il-sulfonamida en forma de un merengue de color crema [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,77 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,40 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 4,06 (mt: 1H); 4,21 (s: 1H); de 4,85 a 5,25 (mf extendido: 1H); 7,06 (t, J = 4,5 Hz: 1H); de 7,15 a 7,35 (mt: 8H); 7,58 (mt: 2H)].

La 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il-amina puede obtenerse de la manera siguiente: A 27 g de metilsulfonato de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilo contenidos en un autoclave previamente enfriado hasta -60°C se añaden 400 cm³ de una mezcla de metanol y de amoníaco líquido (50/50 en volúmenes). El medio de reacción se agita a 60°C durante 24 horas, se deja al aire libre para permitir la evaporación del amoníaco y finalmente se concentra bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto se recoge con 500 cm³ de una disolución acuosa 0,37N de hidróxido de sodio y se extrae cuatro veces con 500 cm³ de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente dos veces con 100 cm³ de agua destilada y 100 cm³ de una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)]. Se obtienen 14,2 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il-amina en forma de un aceite, que se espesa en un sólido de color crema.

El metilsulfonato de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilo puede prepararse de la forma siguiente: A una disolución de 12 g de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ol en 200 cm³ de diclorometano, se añaden bajo argón en 10 minutos 3,5 cm³ de cloruro de metilsulfonilo, se enfría a +5°C y se vierten en 10 minutos 3,8 cm³ de piridina. Después de 30 minutos de agitación a +5°C y 20 horas a 20°C, la mezcla de reacción se diluye con 100 cm³ de agua y 100 cm³ de diclorometano. La mezcla, filtrada en primer lugar se decanta. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El aceite obtenido se cromatografía en una columna de gel de sílice (granulometría 0,063-0,200 mm, altura 40 cm, diámetro 3,0 cm), eluyendo bajo una presión de 0,5 bares de argón con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (70/30 en volúmenes) y recogiendo fracciones de 100 cm³. Las fracciones 4 a 15 se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen 6,8 g de éster 1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il del ácido metilsulfónico, en la forma de un aceite amarillo.

El 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ol puede prepararse según el modo de operación descrito por KATRITZKY A.R. *et al.*, J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), partiendo de 35,5 g de hidrocloreuro de [bis(4-clorofenil)metil]amina y 11,0 cm³ de epíclorhidrina. Se aíslan 9,0 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ol.

El hidrocloreuro de [bis(4-clorofenil)metil]amina puede prepararse según el método descrito por GRISAR M. *et al.*, J. Med. Chem., 885 (1973).

Ejemplo 2

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 124 mg de cloruro de 4-metoxifenilsulfonilo, se obtienen 12 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-4-metoxifenilsulfonamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,70 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,35 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,85 (s: 3H); 3,94 (mt: 1H); 4,18 (s: 1H); 4,83 (d, J = 9 Hz: 1H); 6,94 (d ancho, J = 9 Hz: 2H); 7,22 (s: 8H); 7,75 (d ancho, J = 9 Hz: 2H)].

Ejemplo 3

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 140 mg de cloruro de 4-acetamidofenilsulfonilo, se obtienen 13 mg de N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}sulfamoi)fenil]acetamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,26 (s: 3H); 2,74 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,39 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 4,01 (mt: 1H); 4,22 (s: 1H); 4,92 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,32 (mt: 8H); 7,49 (s ancho: 1H); 7,68 (d ancho, J = 9 Hz: 2H); 7,81 (d ancho, J = 9 Hz: 2H)].

ES 2 351 183 T3

Ejemplo 4

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 114 mg de cloruro de 4-metilfenilsulfonilo, se obtienen 19 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-4-metilfenilsulfonamida en forma de una laca incolora [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,42 (s: 3H); 2,71 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,36 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,97 (mt: 1H); 4,19 (s: 1H); 4,81 (d, J = 9,5 Hz: 1H); de 7,15 a 7,40 (mt: 10H); 7,71 (d ancho, J = 8,5 Hz: 2H)].

Ejemplo 5

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 142 mg de cloruro de 3,4-dimetoxifenilsulfonilo, se obtienen 10 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3,4-dimetoxifenilsulfonamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,72 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 3,37 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); de 3,85 a 4,00 (mt: 1H); 3,91 (s: 3H); 3,93 (s: 3H); 4,19 (s: 1H); 4,84 (d, J = 9 Hz: 1H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz: 1H); 7,23 (mt: 8H); 7,29 (d, J = 2 Hz: 1H); 7,43 (dd, J = 8,5 y 2 Hz: 1H)].

Ejemplo 6

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 117 mg de cloruro de 3-fluorofenilsulfonilo, se obtienen 13,5 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3-fluorofenilsulfonamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,79 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,43 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 4,05 (mf: 1H); 4,24 (s: 1H); 4,91 (mf: 1H); de 7,20 a 7,40 (mt: 9H); de 7,50 a 7,65 (mt: 2H); 7,67 (d ancho, J = 8 Hz: 1H)].

Ejemplo 7

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 147 mg de cloruro de 3,4-diclorofenilsulfonilo, se obtienen 20 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3,4-diclorofenilsulfonamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,77 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,40 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,21 (s: 1H); de 4,85 a 5,15 (mt: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H); 7,57 (d, J = 8,5 Hz: 1H); 7,65 (dd, J = 8,5 y 2 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 2 Hz: 1H)].

Ejemplo 8

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 121 mg de cloruro de 3-cianofenilsulfonilo, se obtienen 21 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3-cianofenilsulfonamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,76 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,39 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,99 (mt: 1H); 4,21 (s: 1H); de 4,80 a 5,60 (mf muy extendido: 1H); de 7,15 a 7,35 (mt: 8H); 7,65 (t, J = 8 Hz: 1H); 7,86 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,05 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,13 (s ancho: 1H)].

Ejemplo 9

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 142 mg de cloruro de 2,5-dimetoxifenilsulfonilo, se obtienen 31 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-2,5-dimetoxifenilsulfonamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,73 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,27 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,80 (s: 3H); de 3,85 a 4,00 (mt: 1H); 3,94 (s: 3H); 4,19 (s: 1H); 5,32 (d, J = 8 Hz: 1H); 6,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,05 (dd, J = 9 y 3 Hz: 1H); 7,23 (mt: 8H); 7,40 (d, J = 3 Hz: 1H)].

Ejemplo 10

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 147 mg de cloruro de 3-trifluorometilfenilsulfonilo, se obtienen 8 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3-trifluorometilfenilsulfonamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,79 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,41 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,23 (s: 1H); de 4,80 a 5,10 (mf extendido: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H); 7,68 (t, J = 8 Hz: 1H); 7,87 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,05 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,15 (s ancho: 1H)].

Ejemplo 11

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 136 mg de cloruro de naft-2-il-sulfonilo, se obtienen 20 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-naft-2-il-sulfonamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,74 (mt: 2H); 3,35 (mt: 2H); 4,02 (mt: 1H); 4,17 (s:

ES 2 351 183 T3

1H); 4,96 (mf: 1H); de 7,10 a 7,30 (mt: 8H); 7,64 (mt: 2H); 7,78 (dd, J = 7 y 1,5 Hz: 1H); de 7,90 a 8,05 (mt: 3H); 8,41 (s ancho: 1H)].

5 Ejemplo 12

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 136 mg de cloruro de naft-1-il-sulfonilo, se obtienen 52 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-naft-1-il-sulfonamida en forma de un merengue de color crema [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,63 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,20 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,90 (mt: 1H); 4,12 (s: 1H); 5,26 (mf: 1H); 7,16 (mt: 8H); 7,52 (t, J = 8 Hz: 1H); de 7,55 a 7,75 (mt: 2H); 7,95 (d, J = 8,5 Hz: 1H); 8,06 (d, J = 8,5 Hz: 1H); 8,23 (dd, J = 7,5 y 1 Hz: 1H); 8,64 (d, J = 8,5 Hz: 1H)].

15 Ejemplo 13

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 128 mg de cloruro de 3,4-difluorofenilsulfonilo, se obtienen 7 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-difluorofenilsulfonamida en forma de una laca de color crema [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,76 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 3,39 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,20 (s ancho: 1H); de 4,85 a 5,25 (mf extendido: 1H); de 7,15 a 7,35 (mt: 9H); de 7,55 a 7,75 (mt: 2H)].

25 Ejemplo 14

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 108 mg de cloruro de 1-metilimidazol-4-il-sulfonilo, se obtienen 22 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-metil-1-H-imidazol-4-il-sulfonamida en forma de un merengue de color crema [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃ con la adición de algunas gotas de CD₃COOD d₄, δ en ppm): 3,22 (mt: 2H); 3,67 (mt: 2H); 3,74 (s: 3H); 4,10 (mt: 1H); 4,65 (s ancho: 1H); 7,27 (mt: 8H); 7,47 (d ancho, J = 1 Hz: 1H); 7,53 (d ancho, J = 1 Hz: 1H)].

Ejemplo 15

Operando según el modo de operación del ejemplo 1 pero a partir de 152 mg de cloruro de 4-acetamido-3-clorofenilsulfonilo, se obtienen 69 mg de N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il} sulfamoyl)-2-clorofenil]acetamida en forma de un merengue de color crema [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,30 (s: 3H); 2,73 (mt: 2H); 3,38 (mt: 2H); 3,97 (mt: 1H); 4,19 (s: 1H); 7,24 (s: 8H); 7,70 (dd, J = 7 y 1,5 Hz: 1H); 7,78 (s ancho: 1H); 7,86 (d, J = 1,5 Hz: 1H); 8,61 (d, J = 7 Hz: 1H)].

Ejemplo 16

A una disolución de 0,7 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ilamina en 25 cm³ de diclorometano se añaden, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, 0,79 cm³ de trietilamina. La mezcla se enfría hasta 0°C, antes de añadir una disolución de 1,2 g de cloruro de pirid-3-il-sulfonilo en 25 cm³ de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con 50 cm³ de diclorometano y se lava dos veces con 25 cm³ de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (97,5/2,5 en volumen)]. Se obtienen 0,7 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}pirid-3-il-sulfonamida, en forma de merengue de color crema, que se espesa en presencia de isopropanol en un polvo crema que funde a 164°C.

El cloruro de pirid-3-il-sulfonilo puede prepararse según el método descrito por Breant, P. *et al.*, Synthesis, 10, 822-4 (1983).

Ejemplo 17

A una disolución de 0,307 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ilamina en 10 cm³ de diclorometano se añaden, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, 0,214 g de cloruro de 4-fluorofenilsulfonilo y 0,28 cm³ de trietilamina. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se lava con 10 cm³ de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice [eluyente: gradiente diclorometano/acetato de etilo (100/0 a 95/5 en volúmenes)]. Se obtienen 0,18 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-fluorofenilsulfonamida en forma de merengue blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,74 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 2,39 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 3,98 (mt: 1H); 4,20 (s: 1H); 4,79 (d, J = 9 Hz: 1H); de 7,10 a 7,35 (mt: 10H); 7,86 (mt: 2H)].

ES 2 351 183 T3

Ejemplo 18

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

Ejemplo 19

Operando según el modo de operación del ejemplo 17 pero a partir de 0,14 cm^3 de cloruro de fenilsulfonilo, se obtienen 0,35 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}fenilsulfonamida en forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,75 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 3,40 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,22 (s: 1H); 4,79 (d, J = 10 Hz: 1H); 7,31 (s: 8H); de 7,45 a 7,65 (mt: 3H); 7,87 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H)].

Ejemplo 20

Operando según el modo de operación del ejemplo 17 pero a partir de 0,21 g de cloruro de (fenilmetil)sulfonilo, se obtienen 0,27 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-(fenilmetil)sulfonamida en forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,76 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,41 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,85 (mt: 1H); 4,20 (s: 1H); 4,23 (s: 2H); 4,46 (d, J = 9 Hz: 1H); de 7,25 a 7,45 (mt: 13H)].

Ejemplo 21

Operando según el modo de operación del ejemplo 17 pero a partir de 0,42 g de cloruro de 3,5-difluorofenilsulfonilo en 30 cm^3 de diclorometano y lavando la fase orgánica dos veces con 20 cm^3 de agua destilada. Después de purificar por cromatografía flash en gel de sílice [eluyente: gradiente diclorometano/metanol (100/0 a 95/5 en volúmenes)] se obtienen 0,1 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3,5-difluorofenilsulfonamida en forma de un polvo amarillo [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,77 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,41 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 4,01 (mt: 1H); 4,21 (s: 1H); 4,90 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,02 (tt, J = 8,5 y 2,5 Hz: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H); 7,38 (mt: 2H)].

El cloruro de 3,5-difluorofenilsulfonilo puede prepararse según el método descrito en la patente FR 9615887.

Ejemplo 22

Operando según el modo de operación del ejemplo 21 pero a partir de 0,21 g de cloruro de pirid-2-ilsulfonilo y de 0,17 cm^3 de trietilamina y lavando la fase orgánica dos veces con 30 cm^3 de agua destilada. Después de purificar por cromatografía flash en gel de sílice [eluyente: gradiente diclorometano/metanol (100/0 a 98/2 en volúmenes)] se obtienen 0,3 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}pirid-2-ilsulfonamida en forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm): 2,78 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,35 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 4,12 (mt: 1H); 4,20 (s: 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz: 1H); de 7,15 a 7,35 (mt: 8H); 7,47 (ddd, J = 7,5 y 5 y 1 Hz: 1H); 7,90 (t desdoblado, J = 7,5 y 2 Hz: 1H); 7,98 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 8,65 (d ancho, J = 5 Hz: 1H)].

El cloruro de pirid-2-ilsulfonilo puede prepararse según el método descrito por Corey, E. J. *et al.*, J. Org. Chem. (1989), 54(2), 389-93.

Ejemplo 23

A 0,24 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-(3,5-difluorofenil)sulfonamida en disolución en 6 cm^3 de dimetilsulfóxido se añaden, a temperatura ambiente, 0,104 cm^3 de pirrolidina y la mezcla se calienta 18 horas a 90°C. La mezcla de reacción se diluye con 30 cm^3 de diclorometano y se lava tres veces con 30 cm^3 de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen así 50 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-(3-fluoro-5-pirrolidin-1-il-fenil)sulfonamida en forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N. ^1H (600 MHz, CDCl_3 con adición de algunas gotas de CD_3COOD d_4 , δ en ppm): 2,04 (mt: 4H); de 3,20 a 3,35 (mt: 6H); 3,60 (t, J = 8,5 Hz: 2H); 4,14 (mt: 1H); 4,57 (s: 1H); 6,31 (d ancho, J = 11,5 Hz: 1H); 6,70 (d ancho, J = 8,5 Hz: 1H); 6,72 (s ancho: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H)].

Ejemplo 24

A una suspensión de 20,5 mg de hidruro de sodio al 80% en 10 cm³ de tetrahidrofurano se añade, a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, una disolución de 0,26 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-4-fluorofenilsulfonamida en 5 cm³ de tetrahidrofurano. Después de 1 hora de agitación a 20°C se añaden 60 mm³ de yodometano y, después de 16 horas de agitación adicionales, se añaden a la suspensión 30 cm³ de acetato de etilo y 20 cm³ de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice [eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (90/10 en volúmenes)]. Se obtienen así 19 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-metil-4-fluorofenilsulfonamida en forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,69 (s: 3H); 3,02 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,35 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,91 (mt: 1H); 4,27 (s: 1H); de 7,15 a 7,35 (mt: 10H); 7,75 (dd, J = 9 y 5 Hz: 2H)].

Ejemplo 25

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

Ejemplo 26

Operando según el modo de operación del ejemplo 24 pero a partir de 0,21 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}fenilsulfonamida, de 17 mg de hidruro de sodio al 80% e introduciendo yodometano en dos veces con un intervalo de 3 horas. Se obtienen así 80 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-metil-fenilsulfonamida en forma de laca blanca [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,70 (s: 3H); 3,03 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 3,37 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 3,94 (mt: 1H); 4,28 (s: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H); de 7,45 a 7,65 (mt: 3H); 7,74 (d ancho, J = 8 Hz: 2H)].

Ejemplo 27

Operando según el modo de operación del ejemplo 26 pero a partir de 0,17 g de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-(fenilmetil)sulfonamida, de 14 mg de hidruro de sodio al 80% y dejando agitar 48 horas a 20°C. Después de purificar por cromatografía flash en gel de sílice [eluyente: diclorometano/acetato de etilo (95/5 en volúmenes)], se obtienen 120 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-metil-(fenilmetil)sulfonamida en forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,81 (s: 3H); 2,88 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); 3,16 (t desdoblado, J = 7 y 2 Hz: 2H); de 4,10 a 4,25 (mt: 4H); de 7,20 a 7,40 (mt: 13H)].

Ejemplo 28

A una disolución de 0,412 g de cloruro del ácido benceno-1,3-disulfónico y de 0,165 cm³ de trietilamina en 20 cm³ de acetonitrilo, se añade gota a gota, a temperatura ambiente una disolución de 0,307 g de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilamina en 10 cm³ de acetonitrilo. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se añaden 0,28 cm³ de una disolución al 20% de amoniaco y la mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). Después de cromatografiar en una columna de gel de sílice (granulometría 0,06-0,200 mm, altura 35 cm, diámetro 2 cm), eluyendo bajo una presión de 0,9 bares de argón con diclorometano y una mezcla de diclorometano + 1% de metanol y una mezcla de diclorometano + 2% de metanol en volumen y recogiendo fracciones de 30 cm³, las fracciones 23 a 34 se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para obtener 90 mg de N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3-sulfamoilfenilsulfonamida en la forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,78 (t ancho, J = 7 Hz: 2H); 3,35 (t ancho, J = 7 Hz: 2H); 4,01 (mt: 1H); 4,24 (s: 1H); 5,27 (mf: 2H); 5,61 (mf: 1H); de 7,15 a 7,35 (mt: 8H); 7,67 (t, J = 8 Hz: 1H); 8,04 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,12 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,49 (s ancho: 1H)].

Ejemplo 29

A una disolución de 80,1 mg de ácido bencenosulfonil acético, 27 mg de hidroxibenzotriazol en disolución en 0,5 cm³ de dimetilformamida bajo atmósfera inerte de argón, a una temperatura cercana a 23°C, se añaden 0,031 cm³ de diisopropilcarbodiimida, una disolución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il-amina en 0,5 cm³ de diclorometano anhidro y 3 cm³ de diclorometano anhidro. Después de 17 horas a una temperatura cercana a 23°C, la

ES 2 351 183 T3

mezcla de reacción se carga en un cartucho SPE de 3 cm³ que contiene 1 g de fase SCX preacondicionada con metanol. Después de lavar 2 veces con 5 cm³ de metanol y 4 cm³ de metanol amoniacal 0,1N, el producto esperado se eluye con 4 cm³ de metanol amoniacal 1N. La fracción que contiene el producto esperado se evapora bajo flujo de aire a una temperatura cercana a 45°C y se seca bajo presión reducida (1 mbar) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtiene así

5 2-bencenosulfonil-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-acetamida en forma de un sólido blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,96 (mt: 2H); 3,51 (mt: 2H); 4,00 (s: 2H); 4,34 (mf: 1H); 4,48 (mt: 1H); 7,10 (mf: 1H); de 7,20 a 7,45 (mt: 8H); 7,57 (t, J = 8 Hz: 2H); 7,70 (t, J = 8 Hz: 1H); 7,90 (d, J = 8 Hz: 2H)].

10 Ejemplo 30

A una disolución de 85,7 mg de ácido toluenosulfonil acético, 27 mg de hidroxibenzotriazol en disolución en 0,5 cm³ de dimetilformamida bajo atmósfera inerte de argón, a una temperatura cercana a 23°C, se añaden 0,031 cm³ de diisopropilcarbodiimida, una disolución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il-amina en 0,5 cm³ de diclorometano anhidro y 3 cm³ de diclorometano anhidro. Después de 17 horas a una temperatura cercana a 23°C,

15 la mezcla de reacción se carga en un cartucho SPE de 3 cm³ que contiene 1 g de fase SCX preacondicionada con metanol. Después de lavar 2 veces con 5 cm³ de metanol y 4 cm³ de metanol amoniacal 0,1N, el producto esperado se eluye con 4 cm³ de metanol amoniacal 1N. La fracción que contiene el producto esperado se evapora bajo flujo de aire a una temperatura cercana a 45°C y se seca bajo presión reducida (1 mbar) a una temperatura cercana a 40°C. Se

20 obtiene N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-2-(tolueno-4-sulfonil)-acetamida en forma de una laca amarilla [Espectro de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,85 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,07 (s: 3H); 3,48 (t, J = 7 Hz: 2H); 4,24 (s: 1H); 4,49 (mt: 1H); 7,19 (d ancho, J = 6 Hz: 1H); de 7,20 a 7,40 (mt: 8H); 8,40 (s: 1H)].

25 Ejemplo 31

Operando según el modo de operación del ejemplo 30, a partir de 85,7 mg de ácido 3-cloro-4-metilsulfoni-tiofeno-2-carboxílico, 27 mg de hidroxibenzotriazol en disolución en 0,5 cm³ de dimetilformamida, 0,031 cm³ de diisopropilcarbodiimida, una disolución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il-amina en 0,5 cm³ de diclorometano anhidro y 3 cm³ de diclorometano anhidro, se obtiene (3-cloro-4-metilsulfoni-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-amida en forma de una laca amarilla [Espectro de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,44 (s: 3H); 2,96 (mf: 2H); 3,52 (mf: 2H); 3,98 (s: 2H); 4,35 (mf: 1H); 4,49 (mt: 1H); de 7,00 a 7,30 (mf extendido: 1H); de 7,20 a 7,45 (mt: 10H); 7,76 (d, J = 8 Hz: 2H)].

35 Ejemplo 32

Operando según el modo de operación del ejemplo 30, a partir de 96,1 mg de ácido 3-(2-fenil-etilensulfoni)-propiónico, 27 mg de hidroxibenzotriazol en disolución en 0,5 cm³ de dimetilformamida, 0,031 cm³ de diisopropilcarbodiimida, una disolución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il-amina en 0,5 cm³ de diclorometano anhidro y 3 cm³ de diclorometano anhidro, se obtiene N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-3-(2-fenil-etilensulfoni)-propionamida en forma de un merengue blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,64 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,88 (mf: 2H); 3,33 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,49 (mf: 2H); 4,29 (mf: 1H); 4,48 (mt: 1H); de 5,90 a 6,15 (mf extendido: 1H); 6,41 (d, J = 12 Hz: 1H); 7,17 (d, J = 12 Hz: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H); 7,41 (mt: 3H); 7,64 (mt: 2H)].

Ejemplo 33

Operando según el modo de operación del ejemplo 31, a partir de 58,5 mg de ácido 4-metilsulfoni-benzoico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en disolución en 0,5 cm³ de dimetilformamida, 0,0302 cm³ de diisopropilcarbodiimida, una disolución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il-amina en 0,5 cm³ de diclorometano anhidro y 3 cm³ de diclorometano anhidro, se obtiene N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-4-metilsulfoni-benzamida en forma de un cristal blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3,03 (mt: 2H); 3,09 (s: 3H); 3,61 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 4,35 (s: 1H); 4,73 (mt: 1H); 6,55 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H); 7,96 (d, J = 8 Hz: 2H); 8,03 (d, J = 8 Hz: 2H)].

Ejemplo 34

Operando según el modo de operación del ejemplo 31, a partir de 58,5 mg de ácido 3-fenilsulfoni-propiónico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en disolución en 0,5 cm³ de dimetilformamida, 0,0302 cm³ de diisopropilcarbodiimida, una disolución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il-amina en 0,5 cm³ de diclorometano anhidro y 3 cm³ de diclorometano anhidro, se obtiene N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-4-metanosulfoni-benzamida en forma de una laca [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,71 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 2,86 (mt: 2H); de 3,40 a 3,55 (mt: 4H); 4,26 (s: 1H); 4,45 (mt: 1H); 6,22 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H); 7,59 (t ancho, J = 7,5 Hz: 2H); 7,69 (tt, J = 7,5 y 1,5 Hz: 1H); 7,93 (d ancho, J = 7,5 Hz: 2H)].

Ejemplo 35

Operando según el modo de operación del ejemplo 31, a partir de 60,2 mg de ácido 5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxílico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en disolución en 0,5 cm³ de dimetilformamida, 0,0302 cm³ de diisopropilcarbodiimida, una disolución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il-amina en 0,5 cm³ de diclorometano anhidro y 3 cm³ de diclorometano anhidro, se obtiene (5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-amida en forma de cristales blancos [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3,03 (mt: 2H); 3,21 (s: 3H); 3,57 (dd, J = 8 y 7,5 Hz: 2H); 4,34 (s: 1H); 4,67 (mt: 1H); 6,40 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H); 7,48 (d, J = 4 Hz: 1H); 7,67 (d, J = 4 Hz: 1H)].

Ejemplo 36

Operando según el modo de operación del ejemplo 31, a partir de 71,9 mg de ácido 5-metilsulfonil-3-metil-4-vinil-tiofeno-2-carboxílico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en disolución en 0,5 cm³ de dimetilformamida, 0,0302 cm³ de diisopropilcarbodiimida, una disolución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il-amina en 0,5 cm³ de diclorometano anhidro y 3 cm³ de diclorometano anhidro, se obtiene (5-metilsulfonil-3-metil-4-vinil-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-amida en forma de un polvo blanco [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,47 (s: 3H); 2,97 (mt: 2H); 3,14 (s: 3H); 3,57 (dd, J = 8 y 7,5 Hz: 2H); 4,32 (s: 1H); 4,65 (mt: 1H); 5,69 (dd, J = 18 y 1 Hz: 1H); 5,77 (dd, J = 12 y 1 Hz: 1H); 6,30 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 6,96 (dd, J = 18 y 12 Hz: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 8H)].

Ejemplo 37

Operando según el modo de operación del ejemplo 31, a partir de 62,6 mg de ácido 3-metilsulfonilmetil-benzoico, 26,4 mg de hidroxibenzotriazol en disolución en 0,5 cm³ de dimetilformamida, 0,0302 cm³ de diisopropilcarbodiimida, una disolución de 30 mg de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il-amina en 0,5 cm³ de diclorometano anhidro y 3 cm³ de diclorometano anhidro, se obtiene (5-metilsulfonil-3-metil-4-vinil-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidin-3-il}-amida en forma de agujas blancas [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6 con adición de CDCl₃, δ en ppm): 2,84 (s: 3H); 3,02 (t ancho, J = 7 Hz: 2H); 3,48 (t, J = 7 Hz: 2H); 4,38 (s: 3H); 4,53 (mt: 1H); 7,21 (d, J = 8 Hz: 4H); 7,34 (d, J = 8 Hz: 4H); 7,40 (t, J = 7,5 Hz: 1H); 7,53 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,84 (d ancho, J = 7,5 Hz: 1H); 7,89 (s ancho: 1H); 8,54 (d, J = 7 Hz: 1H)].

Ejemplo 38

La (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluorobencenosulfonamida puede obtenerse de la forma siguiente: A una mezcla de 0,3 g de hidrobromuro de (RS)-3-[bromo-(4-clorofenil)-metil]-piridina y de 0,28 g de hidrocloreuro de N-azetidin-3-il-3,5-difluoro-bencenosulfonamida en 20 cm³ de acetonitrilo se añaden 0,46 g de carbonato de potasio y 41 mg de yoduro de potasio y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a una temperatura cercana a 20°C, se eliminan los materiales insolubles por filtración y se concentra a sequedad bajo presión reducida. La resto obtenido se recoge con 100 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se lava 2 veces con 50 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de magnesio en presencia de negro animal, se filtra sobre Celite y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 230 mg de un sólido naranja que se disuelve en una mezcla ciclohexano - acetato de etilo (mezcla 50 - 50 en volúmenes) y se purifica por cromatografía bajo presión en un cartucho de 10 g de sílice con la misma mezcla eluyente, con un caudal de 6 cm³/minuto. Las fracciones 22 a 56 se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen así 100 mg de (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluoro-bencenosulfonamida en forma de un merengue amarillo claro que funde a 70°C [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,81 (mt: 2H); 3,42 (mt: 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,29 (s: 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,01 (tt, J = 9 y 2,5 Hz: 1H); 7,22 (dd, J = 8 y 5 Hz: 1H); 7,28 (mt: 4H); 7,36 (mt: 2H); 7,62 (d ancho, J = 8 Hz: 1H); 8,48 (dd, J = 5 y 1 Hz: 1H); 8,59 (d, J = 1 Hz: 1H)].

La (RS)-3-[bromo-(4-clorofenil)-metil]-piridina se obtiene de la forma siguiente: A 1,5 g de (4-clorofenil)-piridin-3-il-metanol se añaden 3,5 cm³ de una disolución de ácido bromhídrico al 48% en ácido acético y 1 cm³ de bromuro de acetilo. La mezcla de color ámbar así obtenida se calienta a reflujo durante 4 horas, se enfría a 20°C, se concentra a sequedad a 40°C bajo 2,7 kPa lo que da lugar a 1,53 g de (RS)-3-[bromo-(4-clorofenil)-metil]-piridina (Rf=75/90, 254 nm, Placas de Sílice, referencia 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Alemania).

El hidrocloreuro de N-azetidin-3-il-3,5-difluoro-bencenosulfonamida puede prepararse de la manera siguiente: En un hidrogenador de 2.000 cm³, se hidrogena una disolución de 7,5 g de N-(1-benzhidril-azetidin-3-il)-3,5-difluoro-bencenosulfonamida en una mezcla de 10 cm³ de ácido clorhídrico concentrado (36% en peso), de 1,7 cm³ de ácido acético y de 500 cm³ de metanol en presencia de 4,21 g de hidróxido de paladio sobre carbón (20% en peso de catalizador) bajo 1,7 bares de hidrógeno durante aproximadamente 20 horas. El catalizador se elimina por filtración sobre un lecho de celite y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto obtenido se bate con 100 cm³ de éter diisopropílico durante aproximadamente 16 horas a una temperatura cercana a 20°C. La suspensión se filtra y el resto sólido se bate de nuevo con 100 cm³ de éter dietílico a una temperatura cercana a 20°C. Después de filtrar, la pasta obtenida se seca bajo presión reducida a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 5,52 g de hidrocloreuro de N-azetidin-3-il-3,5-difluoro-bencenosulfonamida en forma de un polvo blanco.

La N-(1-benzhidril-azetidin-3-il)-3,5-difluoro-bencenosulfonamida puede prepararse de la manera siguiente: A una suspensión de 5 g de 1-benzhidrilazetidin-3-ilamina en 80 cm³ de diclorometano, a una temperatura cercana a 20°C, se añaden sucesivamente 5,1 g de cloruro de 3,5-difluoro-bencenosulfonilo y 4,2 cm³ de trietilamina. Después de 20 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C se añaden 50 cm³ de agua. La fase orgánica decantada se lava 2 veces con 50 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen así 8,99 g de un aceite amarillo que cristaliza poco a poco. 4,5 g de este producto se purifican por cromatografía bajo presión en 500 g de sílice Amicon (diámetro de las partículas de 0,020 a 0,045 mm) eluyendo con una mezcla metanol - diclorometano (1-99 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto buscado se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 3,58 g de N-(1-benzhidril-azetidin-3-il)-3,5-difluorobencenosulfonamida en forma de un polvo beige. La cantidad restante del aceite amarillo anterior se purifica en las mismas condiciones y proporciona 3,92 g de N-(1-benzhidril-azetidin-3-il)-3,5-difluoro-bencenosulfonamida en forma de un polvo beige.

La 1-benzhidril-azetidin-3-ilamina puede prepararse como se describe en J. Antibiot., 39(9), 1243-1256, 1986.

El cloruro de 3,5-difluoro-bencenosulfonilo puede prepararse como se describe en la patente: FR2757509.

Ejemplo 39

La (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluoro-bencenosulfonamida puede obtenerse operando como para la preparación de (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluoro-bencenosulfonamida: a partir de 0,64 g de hidrobromuro de (RS)-5-[bromo-(4-cloro-fenil)-metil]-pirimidina, de 0,5 g de hidrocloreto de N-azetidin-3-il-3,5-difluoro-bencenosulfonamida en 20 cm³ de acetonitrilo, de 1,213 g de carbonato de potasio y de 379 mg de yoduro de potasio, se obtienen así 71 mg de (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-il-metil]-azetidin-3-il}-3,5-difluoro-bencenosulfonamida en forma de un merengue amarillo [Espectro de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2,83 (mt: 2H); 3,46 (mt: 2H); 4,03 (mt: 1H); 4,30 (s: 1H); 5,00 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,04 (tt, J = 9 y 2,5 Hz: 1H); de 7,20 a 7,35 (mt: 4H); 7,37 (mt: 2H); 8,69 (s: 2H); 9,09 (s: 1H)].

La (RS)-5-[bromo-(4-cloro-fenil)-metil]-pirimidina puede obtenerse operando como para la preparación de la (RS)-3-[bromo-(4-clorofenil)-metil]-piridina utilizando como materia prima el (4-cloro-fenil)-pirimidin-5-il-metanol.

El (4-cloro-fenil)-pirimidin-5-il-metanol puede prepararse operando como para el (4-clorofenil)-piridin-3-il-metanol, a partir de pirimidin-5-carboxaldehído y de bromuro de 4-clorofenil magnesio.

Los medicamentos según la invención están constituidos por un compuesto de fórmula (I) o un isómero o una sal de dicho compuesto, en estado puro o en forma de una composición en la que está asociado a cualquier otro producto farmacéuticamente compatible, que puede ser inerte o fisiológicamente activo. Los medicamentos según la invención se pueden utilizar por vía oral, parenteral, rectal o tópica.

Como composiciones sólidas para administración oral, se pueden utilizar comprimidos, píldoras, polvos (cápsulas de gelatina, sellos) o gránulos. En estas composiciones, el principio activo según la invención está mezclado con uno o varios diluyentes inertes, tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, en corriente de argón. Estas composiciones pueden comprender igualmente otras sustancias aparte de los diluyentes, por ejemplo uno o varios lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, un colorante, un recubrimiento (grageas) o un barniz.

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

Las composiciones estériles para administración parenteral pueden ser preferentemente disoluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Como disolvente o vehículo se puede emplear agua, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo u otros disolventes orgánicos convenientes. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización se puede hacer de varias maneras, por ejemplo, por filtración aséptica, incorporando a la composición agentes esterilizantes, por irradiación o por calentamiento. También se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en el momento del uso en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

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

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

En terapéutica humana, los compuestos según la invención son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de psicosis incluyendo esquizofrenia, trastornos de ansiedad, depresión, epilepsia, neurodegeneración,

trastornos cerebelosos y espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneano, ataques de pánico, neuropatías periféricas, glaucomas, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, síndrome de Raynaud, temblores, trastorno obsesivo compulsivo, demencia senil, trastornos del timo, síndrome de Tourette, disquinesia tardía, trastornos bipolares, cánceres, trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonías, choques endotoxémicos, choques hemorrágicos, hipotensión, insomnio, enfermedades inmunológicas, esclerosis en placas, vómitos, asma, trastornos de la alimentación (bulimia, anorexia), obesidad, trastornos de la memoria, trastornos del tránsito intestinal, en abstinencia de tratamientos crónicos y abuso de alcohol o de medicamentos (por ejemplo, opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetamina, fenciclidina, alucinógenos o benzodiazepinas), como analgésicos o potenciadores de la actividad analgésica de los medicamentos narcóticos y no narcóticos.

Las dosis dependen del efecto buscado, de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada; están comprendidas generalmente entre 5 mg y 1.000 mg al día por vía oral para un adulto con dosis unitarias que van de 1 mg a 250 mg de sustancia activa.

De forma general, el médico determinará la posología apropiada en función de la edad, el peso y los demás factores propios del sujeto que se va a tratar.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones según la invención:

Ejemplo A

Se preparan, según la técnica habitual, cápsulas con dosis de 50 mg de producto activo con la siguiente composición:

•	Compuesto de fórmula (I)	50 mg
•	Celulosa	18 mg
•	Lactosa	55 mg
•	Sílice coloidal	1 mg
•	Carboximetilalmidón sódico	10 mg
•	Talco	10 mg
•	Estearato de magnesio	1 mg

Ejemplo B

Se preparan según la técnica habitual comprimidos con una dosis de 50 mg de producto activo, que tienen la siguiente composición:

•	Compuesto de fórmula (I)	50 mg
•	Lactosa	104 mg
•	Celulosa	40 mg
•	Polividona	10 mg
•	Carboximetilalmidón sódico	22 mg
•	Talco	10 mg
•	Estearato de magnesio	2 mg
•	Sílice coloidal	2 mg
•	Mezcla de hidroximetilcelulosa, glicerina, óxido de titanio (72-3,5-24,5)	

c.s.p. 1 comprimido recubierto de 245 mg

Ejemplo C

Se prepara una disolución inyectable que contiene 10 mg de producto activo que tiene la siguiente composición:

5	•	Compuesto de fórmula (I)	10 mg
	•	Ácido benzoico	80 mg
10	•	Alcohol bencílico	0,06 ml
	•	Benzoato de sodio	80 mg
	•	Etanol al 95 %	0,4 ml
15	•	Hidróxido de sodio	24 mg
	•	Propilen glicol	1,6 ml
20	•	Agua	c.s.p. 4 ml

y nitrógeno y estando sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, oxo o

-CO-NH₂,

R₁₂ y R₁₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R₁₂ y R₁₃ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R₁₄ y R₁₅, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R₁₄ y R₁₅ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcocarbonilo, oxo, hidroxilo, estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo elegido entre los heterociclos siguientes: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahydroisoquinolina y tetrahydroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF₃ o CF₃,

sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la excepción del compuesto para el que R₂ y R₃ representan radicales fenilo, R₁ representa un radical -N(R₅)-Y-R₆, Y es SO₂, R₅ representa un radical metilo y R₆ representa un radical fenilo.

8 - Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 en la que

R₁ representa un radical -N(R₅)-Y-R₆,

Y es SO₂,

R₂ representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o hidroxialquilo; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₃ representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R_6 representa un radical naftilo, fenilalquilo, Het o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, $-NR_{14}R_{15}$, hidroxilo, hidroxialquilo, OCF_3 , CF_3 o $-SO_2NH_2$, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes con dioximetileno

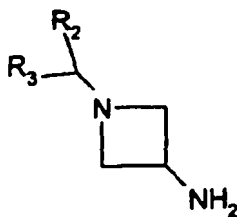
R_{14} y R_{15} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o $-CO-NH_2$,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxycarbonilo, oxo, hidroxilo, estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo elegido entre los heterociclos siguientes: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinolina, pirrol, piridina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 ,

sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

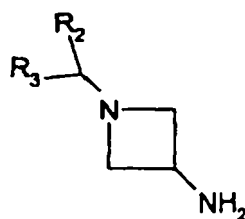
con la excepción del compuesto para el que R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y es SO_2 , R_5 representa un radical metilo y R_6 representa un radical fenilo.

9 - Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $-NHCOR_4$ *caracterizado porque* se hace reaccionar un ácido R_4COOH para el que R_4 tiene los mismos significados que en la reivindicación 5 con un derivado de fórmula:



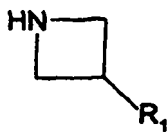
en la que R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

10 - Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ *caracterizado porque* se hace reaccionar un derivado de fórmula:



en la que R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5 con un derivado $Hal-Y-R_6$ para el que Y y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5 y Hal representa un átomo de halógeno, seguido opcionalmente de un derivado Hal-alk, Hal representa un átomo de halógeno y alk representa un radical alquilo (C1-6 cadena lineal o ramificada) para obtener los compuestos para los que R_5 es alquilo, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

11 - Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 *caracterizado porque* se hace reaccionar un derivado $R_2\text{-CHBr-}R_3$ para el que R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5, con un derivado de fórmula:



en la que R_1 tiene los mismos significados que en la reivindicación 5, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

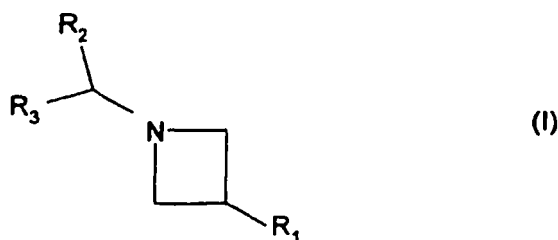
12 - Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $\text{-N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con hidroxilo *caracterizado porque* se hidroliza un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el que R_1 representa un radical $\text{-N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con alcoxi, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

13 - Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $\text{-N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con hidroxialquilo(C1) *caracterizado porque* se hace reaccionar hidruro de diisobutilaluminio sobre un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el que R_1 representa un radical $\text{-N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con alcóxicarbonilo, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

14 - Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $\text{-N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con pirrolidinil-1 *caracterizado porque* se hace reaccionar la pirrolidina con un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el que R_1 representa un radical $\text{-N(R}_5\text{)-Y-R}_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con flúor, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo un compuesto de fórmula:



en la que

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

Y es CO o SO_2 ,

R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan bien un grupo aromático elegido entre fenilo, naftilo e indenilo, estando estos grupos aromáticos sin sustituir o sustituidos con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CO-alk$, ciano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_7R_8$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquilo, o $-alk-NR_7R_8$; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, pirimidinilo, furilo, imidazolilo, isocromanilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CO-NH-NR_9R_{10}$, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo o hidroxialquilo,

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

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_6 representa un radical fenilalquilo, Het o Ar,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, $-COOalk$, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, $-alk-O-alk$ o hidroxialquilo o bien R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, $-COalk$, $-COOalk$, $-CO-NHalk$, $-CS-NHalk$, oxo, hidroxialquilo, $-alk-O-alk$ o $-CO-NH_2$,

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

Ar representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, $-CO-alk$, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_{12}R_{13}$, $-CO-NH-NR_{14}R_{15}$, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, $-alk-NR_{14}R_{15}$, $-NR_{14}R_{15}$, alquiltioalquilo, formilo, hidroxi, hidroxialquilo, Het, $-O-alk-NH-cicloalquilo$, OCF_3 , CF_3 , $-NH-CO-alk$, $-SO_2NH_2$, $-NH-COCH_3$, $-NH-COOalk$, Het o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes con un dioximetileno,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcocarbonilo, oxo, hidroxi, OCF_3 o CF_3 , estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada,

R_{12} y R_{13} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_{14} y R_{15} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalk, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alk-O-alk, hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o

varios radicales alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

alk representa un radical alquilo o alquilenilo,

los radicales y partes alquilo y alquilenilo y los radicales y partes alcoxi tienen cadena lineal o ramificada y contienen de 1 a 6 átomos de carbono y los radicales cicloalquilo contienen de 3 a 10 átomos de carbono,

un isómero óptico de dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Composición según la reivindicación 1 para la que en el compuesto de fórmula (I) Het se elige entre bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, cinolina, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirazol, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, pirrolidina, triazol, furano, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcocarbonilo, oxo, hidroxilo, OCF₃ o CF₃.

3. Composición farmacéutica que contiene como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que

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

Y es SO₂,

R_2 representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -CONR₇R₈, hidroxialquilo o -alk-NR₇R₈; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo, pirimidinilo, tiazolilo y tienilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo o hidroxialquilo,

R_3 representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -CONR₇R₈, hidroxialquilo o -alk-NR₇R₈; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo, pirimidinilo, tiazolilo y tienilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo o hidroxialquilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R_6 representa un radical naftilo, fenilalquilo, Het o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, -CO-alk, COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, hidroxilo, hidroxialquilo, Het, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COOalk, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes con dioximetileno,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o hidroxialquilo o bien R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo o -CO-NH₂,

R_{12} y R_{13} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_{14} y R_{15} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcocarbonilo, oxo, hidroxilo, estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo elegido entre los heterociclos siguientes: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol; benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahydroisoquinolina y tetrahydroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF₃ o CF₃,

un isómero óptico de dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Composición farmacéutica que contiene como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que

R₁ representa un radical -N(R₅)-Y-R₆,

Y es SO₂,

R₂ representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o hidroxialquilo; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₃ representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

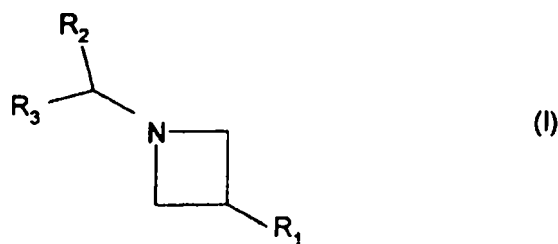
R₆ representa un radical naftilo, fenilalquilo, Het o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, -NR₁₄R₁₅, hidroxilo, hidroxialquilo, OCF₃, CF₃ o -SO₂NH₂, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes con dioximetileno

R₁₄ y R₁₅, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R₁₄ y R₁₅ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcocarbonilo, oxo, hidroxilo, estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo elegido entre los heterociclos siguientes: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinolina, pirrol, piridina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF₃ o CF₃,

un isómero óptico de dicho compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Compuestos de fórmula:



en la que

R₁ representa un radical -NHCOR₄ o -N(R₅)-Y-R₆,

Y es CO o SO₂,

R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan bien un grupo aromático elegido entre fenilo, naftilo e indenilo, estando estos grupos aromáticos sin sustituir o sustituidos con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, formilo, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CO-alk, ciano, -COOH, -COOalk, -CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, hidroxialquilo, o -alk-NR₇R₈; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, pirimidinilo, furilo, imidazolilo, isocromanilo, isoquinolilo, pirrolilo, piridilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolilo y tienilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo o hidroxialquilo,

R_4 representa un radical -alk-SO₂-R₁₁, -alk-SO₂-CH=CH-R₁₁, Het sustituido con -SO₂ R₁₁ o fenilo sustituido con -SO₂-R₁₁ o -alk-SO₂-R₁₁,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo,

R_6 representa un radical fenilalquilo, Het o Ar,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalk, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alk-O-alk o hidroxialquilo o bien R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk o -CO-NH₂,

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

Ar representa un radical fenilo, naftilo o indenilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, -alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, alquiltioalquilo, formilo, hidroxilo, hidroxialquilo, Het, -O-alk-NH-cicloalquilo, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes con un dioximetileno,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcóxicarbonilo, oxo, hidroxilo, OCF₃ o CF₃, estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada,

R_{12} y R_{13} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_{14} y R_{15} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, -COOalk, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, -alk-O-alk, hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hidroxialquilo, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

alk representa un radical alquilo o alquilenilo,

los radicales y partes alquilo y alquilenilo y los radicales y partes alcoxi tienen cadena lineal o ramificada y contienen de 1 a 6 átomos de carbono y los radicales cicloalquilo contienen de 3 a 10 átomos de carbono,

sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la excepción del compuesto para el que R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical -N(R₅)-Y-R₆, Y es SO₂, R_5 representa un radical metilo y R_6 representa un radical fenilo.

6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para el que Het se elige entre bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, cinolina, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirazol, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, pirrolidina, triazol, furano, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo,

ES 2 351 183 T3

halógeno, alcoxicarbonilo, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 para el que R_2 y R_3 representan radicales fenilo, R_1 representa un radical $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$, Y es SO_2 , R_5 representa un radical metilo y R_6 representa un radical fenilo.

7. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 en la que

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

Y es SO_2 ,

R_2 representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo, pirimidinilo, tiazolilo y tienilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo o hidroxialquilo,

R_3 representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, hidroxialquilo o $-\text{alk-NR}_7\text{R}_8$; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo, pirimidinilo, tiazolilo y tienilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk-NR}_9\text{R}_{10}$, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo o hidroxialquilo,

R_5 representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

R_6 representa un radical naftilo, fenilalquilo, Het o fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, ciano, $-\text{CO-alk}$, COOalk , $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{alk-NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, hidroxilo, hidroxialquilo, Het, OCF_3 , CF_3 , $-\text{NH-CO-alk}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH-COOalk}$, o bien sobre 2 átomos de carbono adyacentes con dioximetileno,

R_7 y R_8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_7 y R_8 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_9 y R_{10} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o hidroxialquilo o bien R_9 y R_{10} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo o $-\text{CO-NH}_2$,

R_{12} y R_{13} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R_{12} y R_{13} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo,

R_{14} y R_{15} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo o hidroxialquilo o bien R_{14} y R_{15} forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o $-\text{CO-NH}_2$,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcoxicarbonilo, oxo, hidroxilo, estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo elegido entre los heterociclos siguientes: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinazolina, quinoxalina, quinolina, pirrol, piridina, imidazol, indol, isoquinolina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina y tetrahidroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF_3 o CF_3 ,

sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables,

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

8. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 en la que

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

Y es SO₂,

R₂ representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o hidroxialquilo;

bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₃ representa bien un fenilo sin sustituir o sustituido con uno o varios halógeno, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo; bien un grupo heteroaromático elegido entre los ciclos piridilo y pirimidilo, pudiendo estar estos grupos heteroaromáticos sin sustituir o sustituidos con un halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o alquilo,

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

R₁₄ y R₁₅, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo o hidroxialquilo o bien R₁₄ y R₁₅ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo mono o bicíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 10 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo diferente elegido entre oxígeno, azufre y nitrógeno y que está sustituido opcionalmente con uno o varios radicales alquilo, oxo, hidroxialquilo o -CO-NH₂,

Het representa un heterociclo mono o bicíclico insaturado o saturado, que tiene de 3 a 10 miembros y que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno sustituido opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, alcocarbonilo, oxo, hidroxilo, estando los heterociclos nitrogenados opcionalmente en su forma N-oxidada y, preferentemente, Het representa un heterociclo elegido entre los heterociclos siguientes: bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiofeno, tiofeno, quinolina, pirrol, piridina, pirimidina, tiazol, tiadiazol, furano, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, estando estos heterociclos sustituidos opcionalmente con uno o varios alquilo, alcoxi, vinilo, halógeno, oxo, hidroxilo, OCF₃ o CF₃,

sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

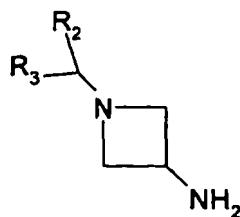
con la excepción del compuesto para el que R₂ y R₃ representan radicales fenilo, R₁ representa un radical -N(R₅)-Y-R₆, Y es SO₂, R₅ representa un radical metilo y R₆ representa un radical fenilo.

9. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 8 **caracterizado** porque se elige entre:

- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-tien-2-il-sulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-metoxifenilsulfonamida;
- N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il})sulfamoil]fenil]acetamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-4-metilfenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-dimetoxifenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-fluorofenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-diclorofenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-cianofenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2,5-dimetoxifenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-trifluorometilfenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-naft-2-il-sulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-naft-1-il-sulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3,4-difluorofenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-metil-1-H-imidazol-4-il-sulfonamida

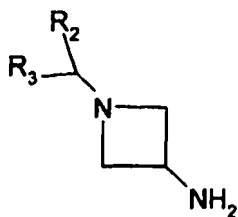
- N-[4-(N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il} sulfamóil)-2-clorofenil]acetamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}pirid-3-il-sulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-4-fluorofenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}quinol-8-ilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}fenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-(fenilmetil)sulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3,5-difluorofenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}pirid-2-ilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-(3-fluoro-5-pirrolidin-1-il-fenil)sulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-metil-4-fluorofenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-metil-quinol-8-ilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-metil-fenilsulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-metil-(fenilmetil)sulfonamida;
- N-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3-sulfamóilfenilsulfonamida;
- 2-bencenosulfonil-N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-acetamida;
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-2-(tolueno-4-sulfonil)-acetamida;
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-2-(tolueno-4-sulfonil)-acetamida;
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-3-(2-fenil-etilensulfonil)-propionamida;
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-4-metanosulfonil-benzamida;
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-4-metanosulfonil-benzamida;
- (5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-amida;
- (5-metilsulfonil-3-metil-4-vinil-tiophène-2-carboxi)-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-amida;
- N-{1-[bis-(4-clorofenil)-metil]-azetidín-3-il}-3-metilsulfonilmetil-benzamida;
- (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-piridin-3-il-metil]-azetidín-3-il}-3,5-difluoro-benceno sulfonamida;
- (RS)-N-{1-[(4-cloro-fenil)-pirimidin-5-il-metil]-azetidín-3-il}-3,5-difluoro-benceno sulfonamida.

10. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $-NHCOR_4$ **caracterizado** porque se hace reaccionar un ácido R_4COOH para el que R_4 tiene los mismos significados que en la reivindicación 5 con un derivado de fórmula:



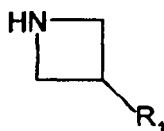
en la que R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

11. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ **caracterizado** porque se hace reaccionar un derivado de fórmula:



en la que R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5 con un derivado $Hal-Y-R_6$ para el que Y y R_6 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5 y Hal representa un átomo de halógeno, seguido opcionalmente de un derivado $Hal-alk$, Hal representa un átomo de halógeno y alk representa un radical alquilo (C1-6 cadena lineal o ramificada) para obtener los compuestos para los que R_5 es alquilo, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

12. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 **caracterizado** porque se hace reaccionar un derivado $R_2-CHBr-R_3$ para el que R_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la reivindicación 5, con un derivado de fórmula:



en la que R_1 tiene los mismos significados que en la reivindicación 5, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

13. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con hidroxilo **caracterizado** porque se hidroliza un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con alcoxi, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

14. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con hidroxialquilo(C1) **caracterizado** porque se hace reaccionar hidruro de diisobutilaluminio sobre un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con alcóxicarbonilo, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

15. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 5 para los que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con pirrolidinil-1 **caracterizado** porque se hace reaccionar la pirrolidina con un compuesto de fórmula (I) correspondiente para el que R_1 representa un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ en el que R_6 es un radical fenilo sustituido con flúor, se aísla el producto y se transforma opcionalmente en sal farmacéuticamente aceptable.

16. Medicamento **caracterizado** porque contiene como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 9.