(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 805 810**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **00 02777**

(51) Int Cl[7] : **C 07 D 205/04,** A 61 K 31/397, A 61 P 25/00, 1/00, 23/00

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 03.03.00.

(30) **Priorité :**

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

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

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

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

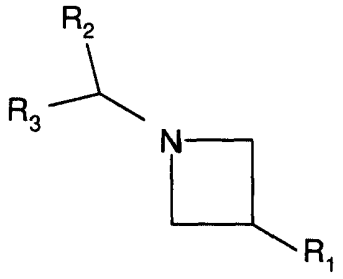
(72) **Inventeur(s) :** ACHARD DANIEL, BOUCHARD HERVE, BOUQUEREL JEAN, FILOCHE BRUNO, GRISONI SERGE, HITTINGER AUGUSTIN et MYERS MICHAEL R.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :**

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

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

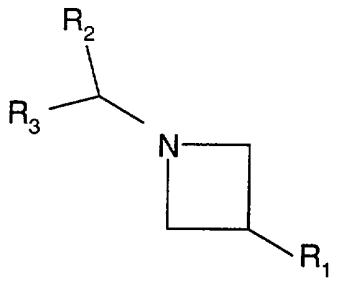


dans laquelle R_1 représente un radical $-NHCOR_4$ ou $-N(R_5)-Y-R_6$, Y est CO ou SO_2, R_4 représente un radical $-alk-SO_2-R_{11}$, $-alk-SO_2-CH=CH-R_{11}$, Het substitué par $-SO_2-R_{11}$ ou phényle substitué par $-SO_2-R_{11}$ ou $-alk-SO_2-R_{11}$, R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical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

FR 2 805 810 - A1

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

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



(I)

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

Le composé de formule (I) pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y est SO_2, R_5 représente un radical méthyle et R_6 représente un radical phényle est décrit comme intermédiaire de synthèse dans le brevet WO99/01451. Les autres composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont nouveaux et en tant que tels font partie de l'invention.

Dans la formule (I)

R_1 représente un radical $-NHCOR_4$ ou $-N(R_5)-Y-R_6$,

Y est CO ou SO_2,

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

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

R_4 représente un radical -alk-SO_2-R_{11}, -alk-SO_2-CH=CH-R_{11}, Het substitué par -SO_2-R_{11} ou phényle substitué par -SO_2-R_{11} ou -alk-SO_2-R_{11},

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

R_6 représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

R_7 et R_8, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R_9 et R_{10}, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre

hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH_2,

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

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indènyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -$CONR_{12}R_{13}$, -CO-NH-$NR_{14}R_{15}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-$NR_{14}R_{15}$, -$NR_{14}R_{15}$, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle, OCF_3, CF_3, -NH-CO-alk, -SO_2NH_2, -NH-$COCH_3$, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R_{12} et R_{13}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

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

hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, $-CO-NH_2$,

alk représente un radical alkyle ou alkylène.

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

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

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

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

Parmi les hétérocycles réprésentés par Het, on peut citer les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3.

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

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

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

Y est SO_2,

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

R_3 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyleou hydroxyalkyle,

R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

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

R_7 et R_8, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R_9 et R_{10}, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou $-CO-NH_2$,

R_{12} et R_{13}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

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

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi

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

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

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

Y est SO_2,

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

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

R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

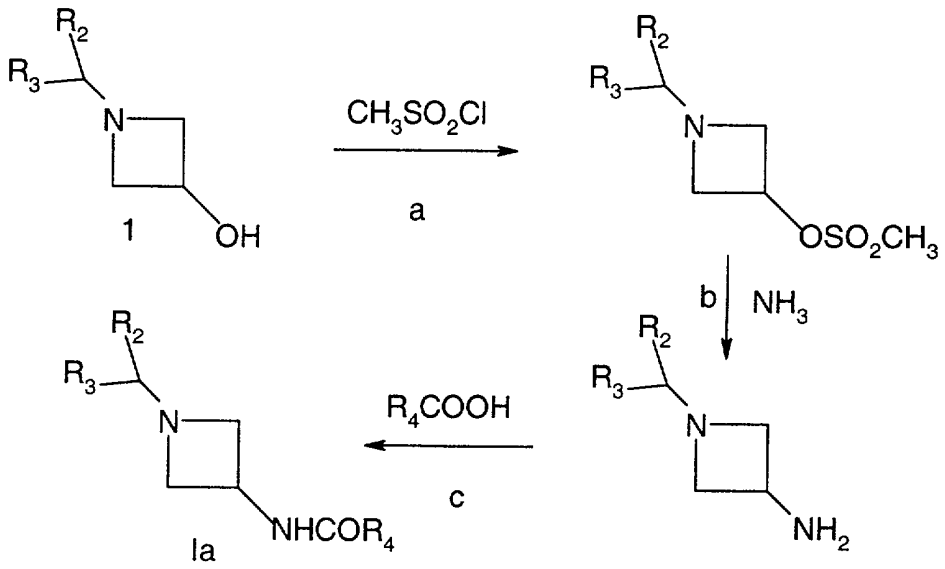
R_6 représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy,

$-NR_{14}R_{15}$, hydroxy, hydroxyalkyle, OCF_3, CF_3 ou $-SO_2NH_2$, ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène

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

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3.

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



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

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

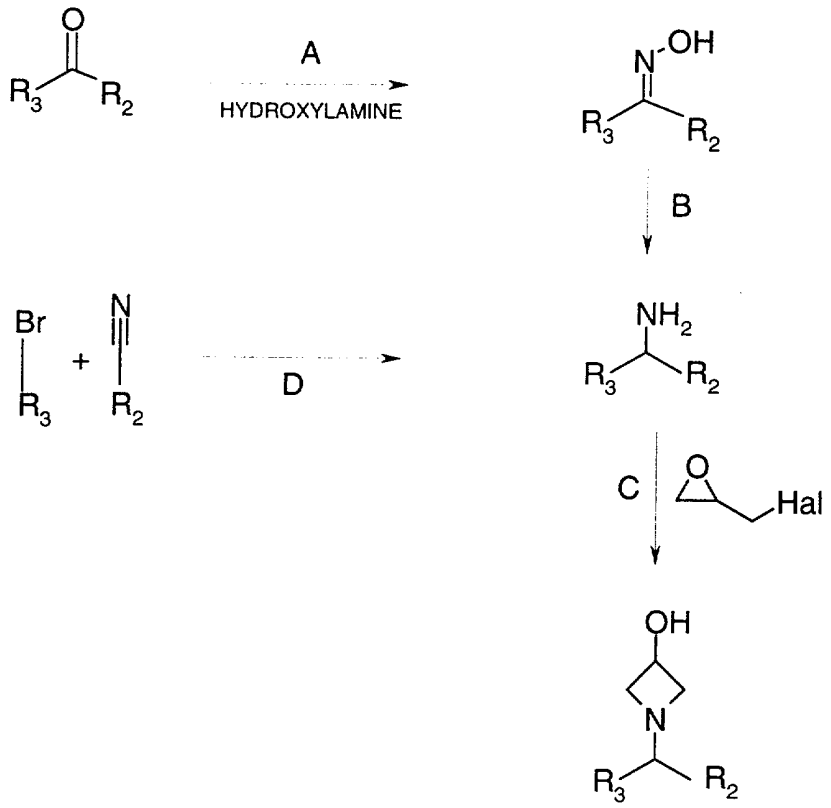
L'étape b s'effectue de préférence, au sein du méthanol, en autoclave, à une température comprise entre 50 et 70°C.

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

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

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

Les azétidinols de formule 1 peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KATRITZKY A.R et coll., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), ou DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) et dans les exemples. On opère généralement selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome de chlore ou de brome.

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

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

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

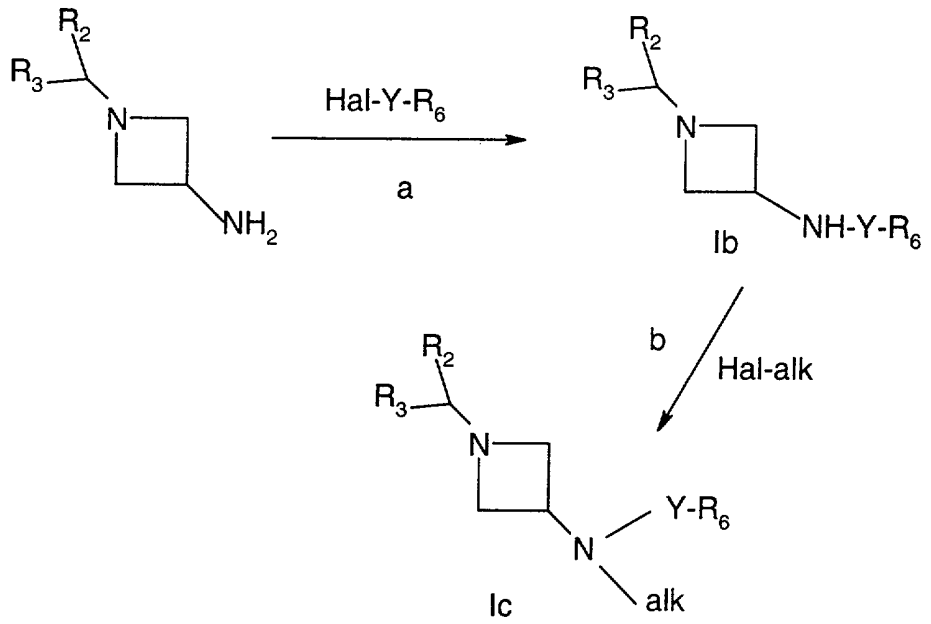
Dans l'étape D, on opère selon la méthode décrite par GRISAR M. et coll. dans J. Med. Chem., 885 (1973). On forme le magnésien du dérivé bromé puis on fait réagir le nitrile, au sein d'un éther tel que l'éther éthylique, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.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

Les dérivés R_2-CO-R_3 sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par KUNDER N.G. et coll. J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER et coll., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. et coll., Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. et coll., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. et coll., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 et JP-94-261393.

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

Les dérivés R_2CN sont commercialisés ou peuvent être obtenus par application ou adaptation des méthodes décrites par BOUYSSOU P. et coll., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKI N. et coll., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. et coll., J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. et coll., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical -N(R_5)-Y-R_6 peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules Y, R_2, R_3 et R_6 ont les mêmes significations que dans la formule (I), Hal représente un atome d'halogène et, de préférence, un atome d'iode, de chlore ou de brome;

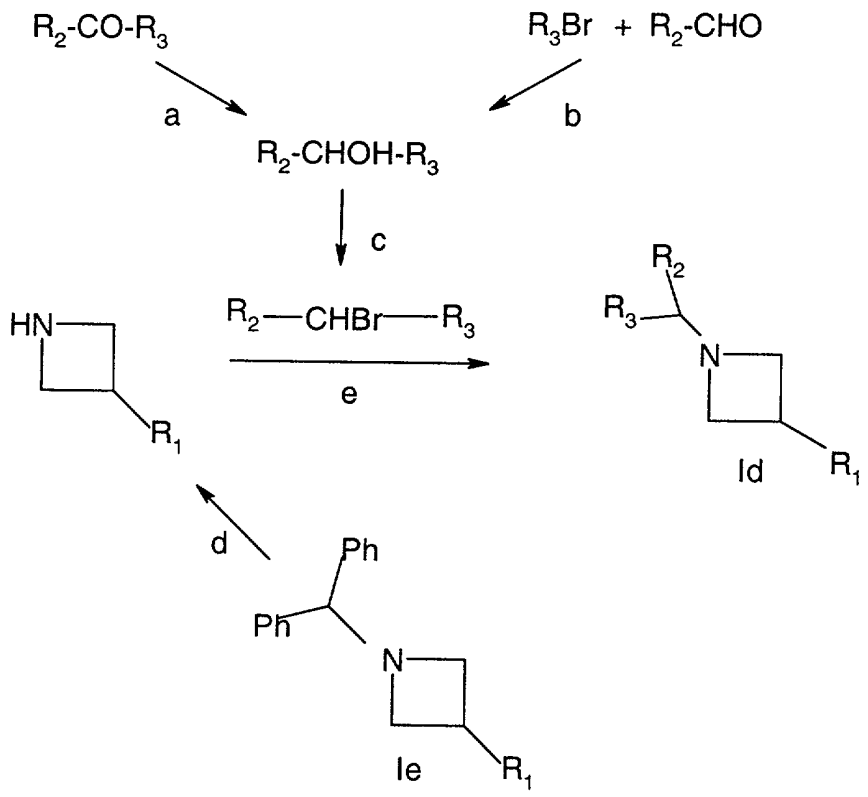
L'étape a s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, le dioxanne, un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), en présence d'une amine telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), à une température comprise entre 5°C et 20°C.

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

Les dérivés Hal-SO_2R_6 sont commercialisés ou peuvent être obtenus par halogénation des acides sulfoniques correspondants, notamment in situ en présence de chlorosulfonylisocyanate et d'alcool, au sein d'un solvant halogéné (dichlorométhane, chloroforme par exemple).

Les dérivés Hal-CO-R_6 sont commerciaux ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

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



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

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

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

L'étape c s'effectue au moyen d'un agent d'halogénation tel que l'acide bromhydrique, le bromure de thionyle, le chlorure de thionyle, un mélange de triphénylphosphine et de tétrabromure ou tétrachlorure de carbone, au sein de l'acide acétique ou un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone ou le toluène, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

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

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

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

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

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

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

de diisobutylaluminium sur un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par alcoxycarbonyle.

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

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

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

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en oeuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire d'introduire des groupes protecteurs des fonctions amino, hydroxy et carboxy afin d'éviter des réactions secondaires. Ces groupes sont ceux qui permettent d'être éliminés sans toucher au reste de la molécule. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction amino on peut citer les carbamates de tert-butyle ou de méthyle qui peuvent être régénérées au moyen d'iodotriméthylsilane ou d'allyle au moyen de catalyseurs du palladium. Comme exemples de groupes protecteurs de la fonction hydroxy, on peut citer les triéthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle qui peuvent être régénérés au moyen de fluorure de tétrabutylammonium ou bien les acétals dissymétriques (méthoxyméthyle, tétrahydropyranyle par exemple) avec régénération au moyen d'acide chlorhydrique. Comme groupes protecteurs des fonctions carboxy, on peut citer les esters (allyle, benzyle par exemple), les oxazoles et les 2-alkyl-1,3-oxazolines. D'autres groupes protecteurs

utilisables sont décrits par GREENE T.W. et coll., Protecting Groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, Jonh Wiley & Sons.

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

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

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

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

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et particulièrement ceux de type CB1. Ce sont des antagonistes du récepteur CB1 et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres touchant au système nerveux central, au système immunitaire, au système cardio-vasculaire ou endocrinien, au système

respiratoire, à l'appareil gastrointestinal et aux désordres de la reproduction (Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny et Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe et Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

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

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

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

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

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

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

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

A une solution de 61,4 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 3 cm^3 de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante et sous atmosphère d'argon, successivement 69,3 mm^3 de triéthylamine et 110 mg de chlorure de thièn-2-yl-sulfonyle. Après 68 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est introduit sur une cartouche Bond Elut® SCX (3 cm^3/500 mg), en éluant successivement par deux fois 2 cm^3 de dichlorométhane, puis deux fois 2 cm^3 de solution 1M d'ammoniac dans le méthanol. Les fractions ammoniacales sont jointes et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est dissous dans 5 cm^3 de dichlorométhane, lavé avec trois fois 3 cm^3 d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 60 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-thièn-2-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,77 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,40 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,06 (mt : 1H); 4,21 (s :

1H); de 4,85 à 5,25 (mf étalé : 1H); 7,06 (t, J = 4,5 Hz : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,58 (mt : 2H)].

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

Le méthylsulfonate de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yle peut être préparé de la façon suivante : A une solution de 12 g de 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ol dans 200 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute sous argon en 10 minutes 3,5 cm^3 de chlorure de méthylsulfonyle, puis refroidit à +5°C et coule en 10 minutes 3,8 cm^3 de pyridine. Après 30 minutes d'agitation à +5°C puis 20 heures à 20°C, le mélange réactionnel est dilué avec 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 de dichlorométhane. Le mélange, d'abord filtré est décanté. La phase organique est lavée avec de l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). L'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne de gel de

silice (granulométrie 0,063-0,200 mm, hauteur 40 cm, diamètre 3,0 cm), en éluant sous une pression de 0,5 bar d'argon avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm^3. Les fractions 4 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 6,8 g d'ester 1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl de l'acide méthylsulfonique, sous la forme d'une huile jaune.

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

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

Exemple 2

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 124 mg de chlorure de 4-méthoxyphénylsulfonyle, on obtient 12 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-méthoxyphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,70 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,85 (s : 3H); 3,94 (mt : 1H); 4,18 (s : 1H); 4,83 (d, J = 9 Hz : 1H); 6,94 (d large, J = 9 Hz : 2H); 7,22 (s : 8H); 7,75 (d large, J = 9 Hz : 2H)].

Exemple 3

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 140 mg de chlorure de 4-acétamidophénylsulfonyle, on obtient 13 mg de N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)phényl]acétamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$,

δ en ppm) : 2,26 (s : 3H); 2,74 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,39 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,92 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,32 (mt : 8H); 7,49 (s large : 1H); 7,68 (d large, J = 9 Hz : 2H); 7,81 (d large, J = 9 Hz : 2H)].

Exemple 4

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

Exemple 5

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 142 mg de chlorure de 3,4-diméthoxyphénylsulfonyle, on obtient 10 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,4-diméthoxyphénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,72 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,37 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); de 3,85 à 4,00 (mt : 1H); 3,91 (s : 3H); 3,93 (s : 3H); 4,19 (s : 1H); 4,84 (d, J = 9 Hz : 1H); 6,90 (d, J = 8,5 Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,29 (d, J = 2 Hz : 1H); 7,43 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H)].

Exemple 6

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

2H); 4,05 (mf : 1H); 4,24 (s : 1H); 4,91 (mf : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 9H); de 7,50 à 7,65 (mt : 2H); 7,67 (d large, J = 8 Hz : 1H)].

Exemple 7

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

Exemple 8

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 121 mg de chlorure de 3-cyanophénylsulfonyle, on obtient 21 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3-cyanophénylsulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,76 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,39 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,99 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); de 4,80 à 5,60 (mf très étalé : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,65 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,86 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,05 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,13 (s large : 1H)].

Exemple 9

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

(s : 1H); 5,32 (d, J = 8 Hz : 1H); 6,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,05 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,23 (mt : 8H); 7,40 (d, J = 3 Hz : 1H)].

Exemple 10

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

Exemple 11

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 136 mg de chlorure de napht-2-yl-sulfonyle, on obtient 20 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-napht-2-yl-sulfonamide sous forme d'une laque de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,74 (mt : 2H); 3,35 (mt : 2H); 4,02 (mt : 1H); 4,17 (s : 1H); 4,96 (mf : 1H); de 7,10 à 7,30 (mt : 8H); 7,64 (mt : 2H); 7,78 (dd, J = 7 et 1,5 Hz : 1H); de 7,90 à 8,05 (mt : 3H); 8,41 (s large : 1H)].

Exemple 12

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

8,5 Hz : 1H); 8,23 (dd, J = 7,5 et 1 Hz : 1H); 8,64 (d, J = 8,5 Hz : 1H)].

Exemple 13

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

Exemple 14

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 108 mg de chlorure de 1-méthylimidazol-4-yl-sulfonyle, on obtient 22 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-1-méthyl-1-*H*-imidazol-4-yl-sulfonamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 3,22 (mt : 2H); 3,67 (mt : 2H); 3,74 (s : 3H); 4,10 (mt : 1H); 4,65 (s large : 1H); 7,27 (mt : 8H); 7,47 (d large, J = 1 Hz : 1H); 7,53 (d large, J = 1Hz : 1H)].

Exemple 15

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 mais à partir de 152 mg de chlorure de 4-acétamido-3-chlorophénylsulfonyle, on obtient 69 mg de N-[4-(N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}sulfamoyl)-2-chlorophényl]acétamide sous forme d'une meringue de couleur crème [Spectre de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,30 (s : 3H); 2,73 (mt : 2H); 3,38 (mt : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,19 (s : 1H); 7,24 (s : 8H); 7,70 (dd, J = 7 et 1,5 Hz : 1H); 7,78 (s large : 1H); 7,86 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 8,61 (d, J = 7 Hz : 1H)].

Exemple 16

A une solution de 0,7 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 25 cm^3 de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 0,79 cm^3 de triéthylamine. Le mélange est refroidi vers 0°C, avant d'y ajouter une solution de 1,2 g de chlorure de pyrid-3-yl-sulfonyle dans 25 cm^3 de dichlorométhane, puis il est agité à température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est dilué avec 50 cm^3 de dichlorométhane, puis est lavé avec deux fois 25 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)]. On obtient 0,7 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}pyrid-3-yl-sulfonamide, sous forme de meringue de couleur crème, qui concrétise en présence d'isopropanol en une poudre crème fondant à 164°C.

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

Exemple 17

A une solution de 0,307 g de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylamine dans 10 cm^3 de dichlorométhane on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, 0,214 g de chlorure de 4-fluorophénylsulfonyle et 0,28 cm^3 de triéthylamine. Après 16 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est lavé avec 10 cm^3 d'eau distillée, séché sur sulfate de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : gradient dichlorométhane/acétate d'éthyle (100/0 à 95/5 en volumes)]. On obtient 0,18 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide sous forme de meringue blanche [Spectre de

R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,74 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 2,39 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,79 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,10 à 7,35 (mt : 10H); 7,86 (mt : 2H)].

Exemple 18

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,25 g de chlorure de quinol-8-ylsulfonyle, on obtient 0,36 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,63 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,16 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,98 (mt : 1H); 4,11 (s : 1H); 6,77 (d, J = 8 Hz : 1H); 7,15 (mt : 8H); 7,61 (dd, J = 8 et 4 Hz : 1H); 7,64 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 1H); 8,06 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,30 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,40 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 9,09 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H)].

Exemple 19

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,14 cm^3 de chlorure de phénylsulfonyle, on obtient 0,35 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,75 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,40 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 4,03 (mt : 1H); 4,22 (s : 1H); 4,79 (d, J = 10 Hz : 1H); 7,31 (s : 8H); de 7,45 à 7,65 (mt : 3H); 7,87 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Exemple 20

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,21 g de chlorure de (phénylméthyl)sulfonyle, on obtient 0,27 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,76 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H);

3,85 (mt : 1H); 4,20 (s : 1H); 4,23 (s : 2H); 4,46 (d, J = 9 Hz : 1H); de 7,25 à 7,45 (mt : 13H)].

Exemple 21

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 17 mais à partir de 0,42 g de chlorure de 3,5-difluorophénylsulfonyle dans 30 cm^3 de dichlorométhane et en lavant la phase organique par deux fois 20 cm^3 d'eau distillée. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : gradient dichlorométhane/méthanol (100/0 à 95/5 en volumes)] on obtient 0,1 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-3,5-difluorophénylsulfonamide sous forme d'une poudre jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,77 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,41 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 4,01 (mt : 1H); 4,21 (s : 1H); 4,90 (d, J = 9 Hz : 1H); 7,02 (tt, J = 8,5 et 2,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,38 (mt : 2H)).

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

Exemple 22

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

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

Exemple 23

A 0,24 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3,5-difluorophényl)sulfonamide en solution dans 6 cm^3 de diméthylsulfoxyde on ajoute, à température ambiante, 0,104 cm^3 de pyrrolidine, puis le mélange est chauffé 18 heures à 90°C. Le mélange réactionnel est dilué avec 30 cm^3 de dichlorométhane et lavé avec trois fois 30 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient ainsi 50 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(3-fluoro-5-pyrrolidin-1-yl-phényl)sulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (600 MHz, $CDCl_3$ avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm); 2,04 (mt : 4H); de 3,20 à 3,35 (mt : 6H); 3,60 (t, J = 8,5 Hz : 2H); 4,14 (mt : 1H); 4,57 (s : 1H); 6,31 (d large, J = 11,5 Hz : 1H); 6,70 (d large, J = 8,5 Hz : 1H); 6,72 (s large : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 24

A une suspension de 20,5 mg d'hydrure de sodium à 80% dans 10 cm^3 de tétrahydrofuranne on ajoute, à température ambiante sous atmosphère d'argon, une solution de 0,26 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-4-fluorophénylsulfonamide dans 5 cm^3 de tétrahydrofuranne. Après 1 heure d'agitation vers 20°C on ajoute 60 mm^3 d'iodométhane, puis après 16 heures d'agitation supplémentaires la suspension est additionnée de 30 cm^3 d'acétate d'éthyle et 20 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 en volumes)]. On obtient ainsi

19 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl--4-fluorophénylsulfonamide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,69 (s : 3H); 3,02 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,35 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,91 (mt : 1H); 4,27 (s : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 10H); 7,75 (dd, J = 9 et 5 Hz : 2H)].

Exemple 25

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 24 mais à partir de 0,25 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}quinol-8-ylsulfonamide et de 18 mg d'hydrure de sodium à 80%. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 en volumes)], on obtient 70 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-quinol-8-ylsulfonamide [Spectre de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : de 3,00 à 3,10 (mt : 2H); 3,05 (s : 3H); 3,35 (mt : 2H); 4,27 (s : 1H); 4,93 (mt : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,50 (dd, J = 8,5 et 4 Hz : 1H); 7,62 (dd, J = 8 et 8,5 Hz : 1H); 8,03 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H); 8,22 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz : 1H); 8,48 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H); 8,98 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H)].

Exemple 26

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 24 mais à partir de 0,21 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}phénylsulfonamide, de 17 mg d'hydrure de sodium à 80% et en introduisant l'iodométhane en deux fois à 3 heures d'intervalle. On obtient ainsi 80 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-phénylsulfonamide sous forme de laque blanche [Spectre de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,70 (s : 3H); 3,03 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,37 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,94 (mt : 1H); 4,28 (s : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); de 7,45 à 7,65 (mt : 3H); 7,74 (d large, J = 8 Hz : 2H)].

Exemple 27

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 26 mais à partir de 0,17 g de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-(phénylméthyl)sulfonamide, de 14 mg d'hydrure de sodium à 80% et en laissant agiter 48 heures à 20°C. Après purification par chromatographie-flash sur gel de silice [éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle (95/5 en volumes)], on obtient 120 mg de N-{1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl}-N-méthyl-(phénylméthyl)sulfonamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,81 (s : 3H); 2,88 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); 3,16 (t dédoublé, J = 7 et 2 Hz : 2H); de 4,10 à 4,25 (mt : 4H); de 7,20 à 7,40 (mt : 13H)].

Exemple 28

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

(s : 1H); 5,27 (mf : 2H); 5,61 (mf : 1H); de 7,15 à 7,35 (mt : 8H); 7,67 (t, J = 8 Hz : 1H); 8,04 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,12 (d large, J = 8 Hz : 1H); 8,49 (s large : 1H)].

Exemple 29

A une solution de 80,1 mg d'acide benzènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 23°C, sont ajoutés 0,031 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre. Après 17 heures à une température voisine de 23°C, le mélange réactionnel est chargé sur une cartouche SPE de 3 cm^3 contenant 1 g de phase SCX préconditionnée avec du méthanol. Après lavages avec 2 fois 5 cm^3 de méthanol, puis 4 cm^3 de méthanol ammoniacal 0,1N, le produit attendu est élué avec 4 cm^3 de méthanol ammoniacal 1N. La fraction contenant le produit attendu est évaporée sous flux d'air à une température voisine de 45°C, puis séchée sous pression réduite (1 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi le 2-benzènesulfonyl-N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-acétamide sous forme d'un solide blanc [Spectre de R.M.N. ^1H (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,96 (mt : 2H); 3,51 (mt : 2H); 4,00 (s : 2H); 4,34 (mf : 1H); 4,48 (mt : 1H); 7,10 (mf : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 8H); 7,57 (t, J = 8 Hz : 2H); 7,70 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,90 (d, J = 8 Hz : 2H)].

Exemple 30

A une solution de 85,7 mg d'acide toluènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 23°C, sont ajoutés 0,031 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane

anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre. Après 17 heures à une température voisine de 23°C, le mélange réactionnel est chargé sur une cartouche SPE de 3 cm^3 contenant 1 g de phase SCX préconditionnée avec du méthanol. Après lavages avec 2 fois 5 cm^3 de méthanol, puis 4 cm^3 de méthanol ammoniacal 0,1N, le produit attendu est élué avec 4 cm^3 de méthanol ammoniacal 1N. La fraction contenant le produit attendu est évaporée sous flux d'air à une température voisine de 45°C, puis séchée sous pression réduite (1 mbar) à une température voisine de 40°C. On obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide sous forme d'une laque jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,85 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,07 (s :3H); 3,48 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,24 (s : 1H); 4,49 (mt : 1H); 7,19 (d large, J = 6 Hz : 1H); de 7,20 à 7,40 (mt : 8H); 8,40 (s : 1H]).

Exemple 31

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 85,7 mg d'acide toluènesulfonyl acétique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide, 0,031 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-2-(toluène-4-sulfonyl)-acétamide sous forme d'une laque jaune [Spectre de R.M.N. ^1H (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,44 (s : 3H); 2,96 (mf : 2H); 3,52 (mf : 2H); 3,98 (s : 2H); 4,35 (mf : 1H); 4,49 (mt : 1H); de 7,00 à 7,30 (mf étalé : 1H); de 7,20 à 7,45 (mt : 10H); 7,76 (d, J = 8 Hz : 2H)].

Exemple 32

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 96,1 mg d'acide 3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-propionique, 27 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide,

0,031 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-3-(2-phényl-éthylènesulfonyl)-propionamide sous forme d'une meringue blanche [Spectre de R.M.N. ^1H (500 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,64 (t, J = 7 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 à 6,15 (mf étalé : 1H); 6,41 (d, J = 12 Hz : 1H); 7,17 (d, J = 12 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,41(mt : 3H); 7,64 (mt : 2H)].

Exemple 33

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

Exemple 34

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 58,5 mg d'acide 3-phénylsulfonyl-propionique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide, 0,0302 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le N-{1-[bis-(4-

chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-4-méthanesulfonyl-benzamide sous forme d'une laque [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,71 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,86 (mt : 2H); de 3,40 à 3,55 (mt : 4H); 4,26 (s : 1H); 4,45 (mt : 1H); 6,22 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,59 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 7,69 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H); 7,93 (d large, J = 7,5 Hz : 2H)].

Exemple 35

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 60,2 mg d'acide 5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxylique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide, 0,0302 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme de cristaux blancs [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 3,03 (mt : 2H); 3,21 (s : 3H); 3,57 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 2H); 4,34 (s : 1H); 4,67 (mt : 1H); 6,40 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H); 7,48 (d, J = 4 Hz : 1H); 7,67 (d, J = 4 Hz : 1H)].

Exemple 36

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 71,9 mg d'acide 5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxylique, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide, 0,0302 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme d'une poudre blanche [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,47 (s : 3H); 2,97 (mt :

2H); 3,14 (s : 3H); 3,57 (dd, J = 8 et 7,5 Hz : 2H); 4,32 (s : 1H); 4,65 (mt : 1H); 5,69 (dd, J = 18 et 1 Hz : 1H); 5,77 (dd, J = 12 et 1 Hz : 1H); 6,30 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 6,96 (dd, J = 18 et 12 Hz : 1H); de 7,20 à 7,35 (mt : 8H)].

Exemple 37

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 31, à partir de 62,6 mg d'acide 3-méthylsulfonylméthyl-benzoïque, 26,4 mg d'hydroxybenzotriazole en solution dans 0,5 cm^3 de diméthylformamide, 0,0302 cm^3 de diisopropylcarbodiimide, une solution de 30 mg de 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-yl-amine dans 0,5 cm^3 de dichlorométhane anhydre, et 3 cm^3 de dichlorométhane anhydre, on obtient le (5-méthylsulfonyl-3-méthyl-4-vinyl-thiophène-2-carboxy)-{1-[bis-(4-chlorophényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-amide sous forme d'aiguilles blanches [Spectre de R.M.N ^1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6 avec ajout de $CDCl_3$, δ en ppm) : 2,84 (s : 3H); 3,02 (t large, J = 7 Hz : 2H); 3,48 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,38 (s : 3H); 4,53 (mt : 1H); 7,21 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,34 (d, J = 8 Hz : 4H); 7,40 (t, J = 7,5 Hz : 1H); 7,53 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,84 (d large, J = 7,5 Hz : 1H); 7,89 (s large : 1H); 8,54 (d, J = 7 Hz : 1H)].

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

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose,

saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops ets élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

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

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

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

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

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

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

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

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

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

EXEMPLE B

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

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

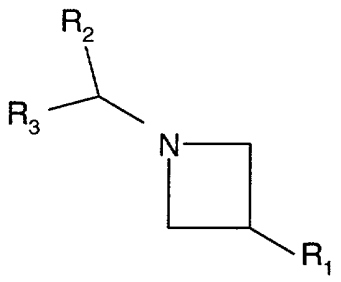
EXEMPLE C

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

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

REVENDICATIONS

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



(I)

dans laquelle

R_1 représente un radical $-NHCOR_4$ ou $-N(R_5)-Y-R_6$,

Y est CO ou SO_2,

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

alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R_4 représente un radical -alk-SO_2-R_{11}, -alk-SO_2-CH=CH-R_{11}, Het substitué par -SO_2-R_{11} ou phényle substitué par -SO_2-R_{11} ou -alk-SO_2-R_{11},

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

R_6 représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

R_7 et R_8, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R_9 et R_{10}, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH_2,

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

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indènyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -$CONR_{12}R_{13}$, -CO-NH-$NR_{14}R_{15}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-$NR_{14}R_{15}$, -$NR_{14}R_{15}$, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,

OCF_3, CF_3, -NH-CO-alk, $-SO_2NH_2$, $-NH-COCH_3$, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R_{12} et R_{13}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

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

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

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

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

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

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

Y est SO_2,

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

R_3 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, $-CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_7R_8$; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, $-CONR_7R_8$, $-alk-NR_9R_{10}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyleou hydroxyalkyle,

R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

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

R_7 et R_8, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R_9 et R_{10}, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou -CO-NH_2,

R_{12} et R_{13}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

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

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

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3,

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

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

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

Y est SO_2,

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

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

R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

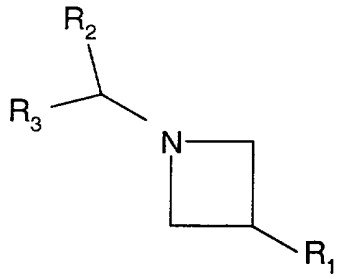
R_6 représente un radical naphtyle, phénylalkyle, Het ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, $-NR_{14}R_{15}$, hydroxy, hydroxyalkyle, OCF_3, CF_3 ou $-SO_2NH_2$, ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par dioxyméthylène

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

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinoline, pyrrole, pyridine, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3,

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

5 - Composés de formule :



(I)

dans laquelle

R_1 représente un radical $-NHCOR_4$ ou $-N(R_5)-Y-R_6$,

Y est CO ou SO_2,

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

alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

R_4 représente un radical -alk-SO_2-R_{11}, -alk-SO_2-CH=CH-R_{11}, Het substitué par -SO_2-R_{11} ou phényle substitué par -SO_2-R_{11} ou -alk-SO_2-R_{11},

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

R_6 représente un radical phénylalkyle, Het ou Ar,

R_7 et R_8, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R_9 et R_{10}, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk ou -CO-NH_2,

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

Ar représente un radical phényle, naphtyle ou indènyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, cyano, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -$CONR_{12}R_{13}$, -CO-NH-$NR_{14}R_{15}$, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, -alk-$NR_{14}R_{15}$, -$NR_{14}R_{15}$, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, hydroxyalkyle, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle,

OCF_3, CF_3, -NH-CO-alk, $-SO_2NH_2$, $-NH-COCH_3$, -NH-COOalk, Het ou bien sur 2 atomes de carbone adjacents par un dioxyméthylène,

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée,

R_{12} et R_{13}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

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

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone et les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

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

6 - Composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lequel Het est choisi parmi benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, cinnoline, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrazole, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, triazole, furane, tétrahydroisoquinoline, tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3 pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical -N(R_5)-Y-R_6, Y est SO_2, R_5 représente un radical méthyle et R_6 représente un radical phényle.

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

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

Y est SO_2,

R_2 représente soit un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -$CONR_7R_8$, hydroxyalkyle ou -alk-NR_7R_8; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles pyridyle, pyrimidinyle, thiazolyle et thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -$CONR_7R_8$, -alk-NR_9R_{10}, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle ou hydroxyalkyle,

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

être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -$CONR_7R_8$, -alk-NR_9R_{10}, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyleou hydroxyalkyle,

R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

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

R_7 et R_8, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_7 et R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle,

R_9 et R_{10}, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, alkylcycloalkyle ou hydroxyalkyle ou bien R_9 et R_{10} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, oxo ou -CO-NH_2,

R_{12} et R_{13}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R_{12} et R_{13} forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou

plusieurs radicaux alkyle,

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

Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés étant éventuellement sous leur forme N-oxydée et, de préférence, Het représente un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants : benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole, benzothiophène, thiophène, quinazoline, quinoxaline, quinoline, pyrrole, pyridine, imidazole, indole, isoquinoline, pyrimidine, thiazole, thiadiazole, furane, tétrahydroisoquinoline et tétrahydroquinoline, ces hétérocycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, oxo, hydroxy, OCF_3 ou CF_3,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

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

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

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

Y est SO_2,

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

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

R_5 représente un atome d'hydrogène ou alkyle,

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

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

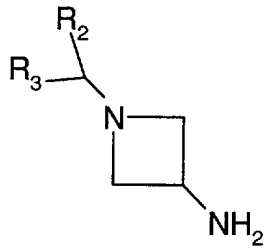
Het représente un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant un ou plusieurs hétéroatomes choisi parmi oxygène, soufre et azote éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle, alcoxy, vinyle, halogène, alcoxycarbonyle, oxo, hydroxy, les hétérocycles azotés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

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

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

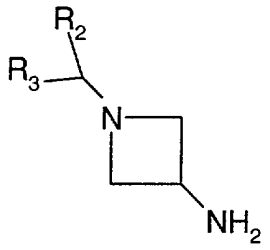
à l'exception du composé pour lequel R_2 et R_3 représentent des radicaux phényle, R_1 représente un radical $-N(R_5)-Y-R_6$, Y est SO_2, R_5 représente un radical méthyle et R_6 représente un radical phényle.

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



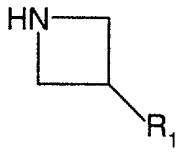
dans laquelle R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 5, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

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



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

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



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

12 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R_1 représente un radical -N(R_5)-Y-R_6 dans lequel R_6 est un radical phényle substitué par hydroxy caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente un radical -N(R_5)-Y-R_6 dans lequel R_6 est un radical phényle

substitué par alcoxy, isole le prosuit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

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

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

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

2805810

N° d'enregistrement national

FA 587848
FR 0002777

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	EP 0 406 112 A (ESTEVE LABOR DR) 2 janvier 1991 (1991-01-02) * revendications * ---	1-14	C07D205/04 A61K31/397 A61P25/00 A61P1/00
A	US 4 242 261 A (CALE ALBERT D JR) 30 décembre 1980 (1980-12-30) * le document en entier * ---	1-14	A61P23/00
A	WO 97 01556 A (NOVONORDISK AS ;OLESEN PREBEN H (DK); HANSEN JAN BONDO (DK)) 16 janvier 1997 (1997-01-16) * revendications * ---	1-14	
D,A	WO 99 01451 A (MIDDLETON DONALD STUART ;ALKER DAVID (GB); PFIZER LTD (GB); MAW GR) 14 janvier 1999 (1999-01-14) * page 45 - page 46 * -----	5-14	

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
C07D
A61K
A61P

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
10 novembre 2000	Chouly, J

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

.....

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)