

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 181**

51 Int. Cl.:  
**C07D 205/04** (2006.01)  
**A61K 31/397** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05809316 .2**  
96 Fecha de presentación: **10.10.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1802571**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **Nuevo procedimiento e intermedios de preparación de derivados de N-(1-bencidril-azetidín-3-il)-N-fenil-metilsulfonamida**

30 Prioridad:  
**14.10.2004 FR 0410845**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.04.2012**

73 Titular/es:  
**AVENTIS PHARMA S.A.**  
**20, AVENUE RAYMOND ARON**  
**92160 ANTONY, FR**

72 Inventor/es:  
**BOFFELLI, Philippe;**  
**DELTHIL, Michel;**  
**GRONDARD, Luc;**  
**LAMPILAS, Maxime;**  
**MALPART, Joël;**  
**MUTTI, Stéphane;**  
**NAIT BOUDA, Lahlou y**  
**RIEKE-ZAPP, Joerg**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

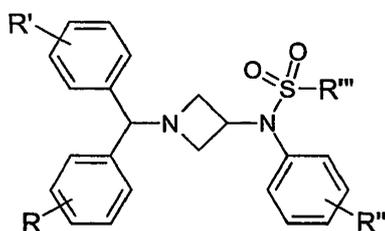
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

ES 2 378 181 T3

## DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento e intermedios de preparación de derivados de N-(1-bencidril-azetidín-3-il)-N-fenil-metilsulfonamida

5 La presente invención se refiere a los procedimientos de preparación de derivados de azetidina de tipo N-(1-bencidril-azetidín-3-il)-N-fenil-metilsulfonamida (I) y en particular la N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida. Estos productos se describen en la solicitud de patente WO 0164634. Estos productos se conocen por presentar una fuerte afinidad por los receptores cannabinoides y particularmente los de tipo CB1 y por tanto son útiles en el tratamiento y la prevención de los trastornos que afectan al sistema nervioso central, al sistema inmunitario, al sistema cardiovascular o endocrino, al sistema respiratorio y a los trastornos de la reproducción. De este modo, estos compuestos pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de psicosis incluyendo esquizofrenia, trastornos de ansiedad, depresión, epilepsia, neurodegeneración o neurodegenerescencia, trastornos cerebelosos y espinocerebelosos, trastornos cognitivos, traumatismo craneano, ataques de pánico, neuropatías periféricas, glaucomas, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, síndrome de Raynaud, temblores, trastorno obsesivo-compulsivo, demencia senil, trastornos del timo, síndrome de Tourette, discinesia tardía, trastornos bipolares, tumores malignos, trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonías, choques endotoxémicos, choques hemorrágicos, hipotensión, insomnio, enfermedades inmunológicas, esclerosis en placas, vómitos, asma, trastornos del apetito (bulimia, anorexia), obesidad, trastornos de la memoria, en abstinencia de tratamientos crónicos y abuso de alcohol o de medicamentos (por ejemplo, opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclicida, alucinógenos, benzodiazepinas), como analgésicos o potenciadores de la actividad analgésica de los medicamentos narcóticos y no narcóticos.



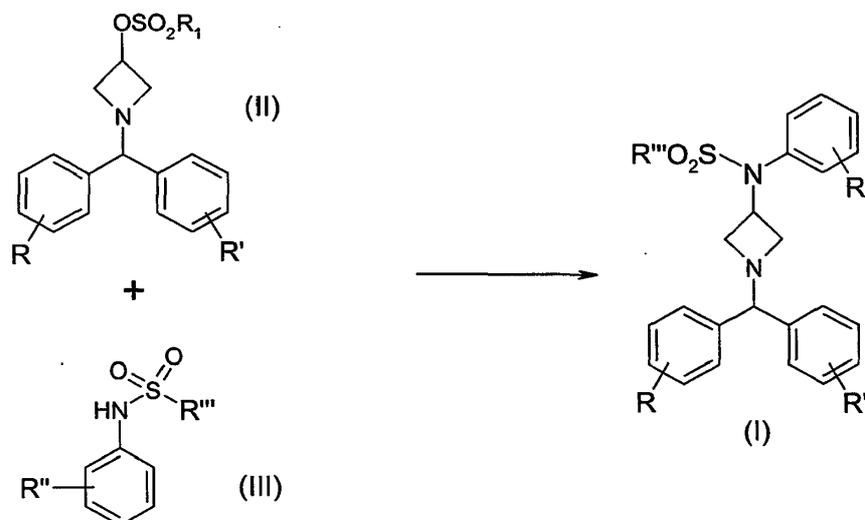
I

25 La presente invención se refiere a la preparación de derivados de fórmula general (I) N-(1-bencidril-azetidín-3-il)-N-fenil-metilsulfonamida en la que R y R' R'' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi y R''' representa un grupo alquilo o perfluoroalquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales R''.

30 La solicitud de patente WO 0164634 describe vías de acceso general para la obtención de tales productos y en particular una síntesis por condensación de un sulfonato y una sulfonamida en el seno de un disolvente inerte tal como dioxano en presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a reflujo de la mezcla de reacción.

35 El compuesto de fórmula (I) se obtiene por condensación de un sulfonato de fórmula general (II) y una sulfonamida de fórmula general (III) en las que R y R' R'' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi, R''' representa un grupo alquilo o perfluoroalquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales R''

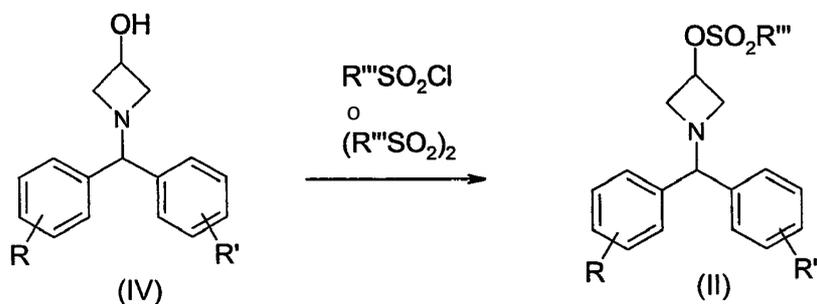
y R1 representa un radical metilo, trifluorometilo, C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con un resto metilo, bromo o nitro



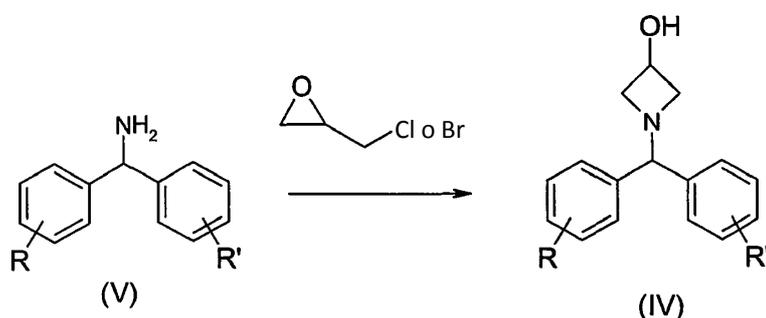
La condensación se efectúa en un disolvente orgánico opcionalmente en presencia de agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y 150°C en presencia de una base mineral u orgánica y de un agente de transferencia de fase.

- 5 Se opera de preferencia en el seno de un disolvente tal como tolueno, xileno. Se pueden utilizar otros disolventes tales como heptano, hexano, un disolvente etéreo tal como el tetrahidrofurano, dimetoxietano, o también un disolvente clorado tal como el mono o el diclorobenceno, clorobutano o cloruro de metileno, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol, acetonitrilo, piridina, disolventes apróticos dipolares tales como DMF, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, cetonas tales como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona. Se utiliza igualmente una base mineral u orgánica tal como hidrogenocarbonato, carbonato, fosfato, hidróxido de un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio o cesio y más particularmente fosfato tripotásico anhidro. Se pueden utilizar igualmente alcóxidos de metales alcalinos tales como metilato, etilato, t-amilato o t-butilato de sodio o de potasio. Por último, se pueden utilizar bases aminadas tales como DBU, DBN o tetrametilguanidina. La reacción se efectúa en presencia de un agente de transferencia de fase tal como una sal de amonio cuaternario o un complejante. Por sal de amonio cuaternario se entiende un halogenuro, hidróxido, sulfato o hidrogenosulfato de tetraalquilaminio o de benciltrialquilamonio. Los grupos alquilo corresponden a los comúnmente utilizados por el experto en la materia tal como un grupo alquilo lineal de 1 a 16 átomos de carbono. Por agente complejante o de transferencia de fase se entiende los éteres corona tal como el 12C4, 15C5, 18C6, pentaglime (Glyme-6) o polietilenglicol PEG 400 y más particularmente el tris(dioxa-3,6-heptil)amina (TDA-1).
- 10
- 15
- 20 La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento, caracterizado por que el compuesto de fórmula (II) se obtiene tratando un compuesto de fórmula general (IV) o una de estas sales de ácido con un cloruro o un anhídrido sulfónico en presencia de base a una temperatura comprendida entre -60°C y 100°C. Por cloruro o anhídrido sulfónico se entiende el cloruro o el anhídrido metanosulfónico, los anhídrido de ácido perfluoroalcanosulfónico de 1 a 9 átomos de carbono, el cloruro del ácido bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, p-nitrobencenosulfónico, p-bromobencenosulfónico. Por sal de ácido se entiende un hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato o hidrogenosulfato, sulfonato tal como metanosulfonato o p-toluenosulfonato, o una sal de ácido carboxílico tal como un acetato, un oxalato o un fumarato. Preferentemente R''' es un metilo.
- 25

- 30 Se opera de preferencia en el seno de un disolvente tal como tolueno, xileno, heptano, hexano, un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, o también un disolvente clorado tal como el mono o diclorobenceno, clorobutano o cloruro de metileno, acetonitrilo, disolventes apróticos dipolares tales como DMF, dimetilacetamida o la N-metilpirrolidona y en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato, carbonato, fosfato, hidróxido de un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio o cesio. Se pueden igualmente utilizar bases aminadas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, N-metilimidazol, piridina, DBU, DBN o tetrametilguanidina.



La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento, caracterizado por que el compuesto de fórmula (IV) se obtiene tratando un compuesto de fórmula general (V) o una de sus sales de ácido con epibromhidrina o epiclorhidrina a una temperatura comprendida entre 20°C y 150 °C.



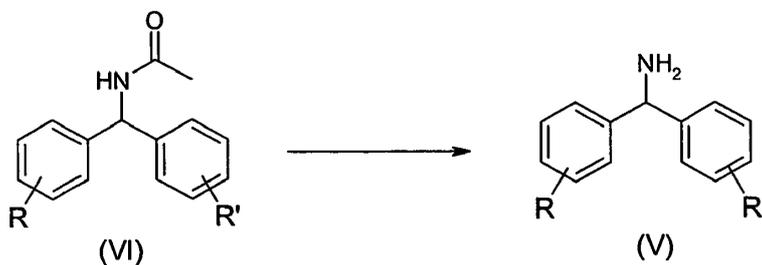
5

Se opera de preferencia en el seno de un disolvente orgánico en presencia de base, de un aditivo y en su caso de una fase acuosa.

Por sal de ácido se entiende un hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato o hidrogenosulfato, sulfonato tal como metanosulfonato o p-toluenosulfonato, o una sal de ácido carboxílico tal como un acetato, un oxalato o un fumarato.

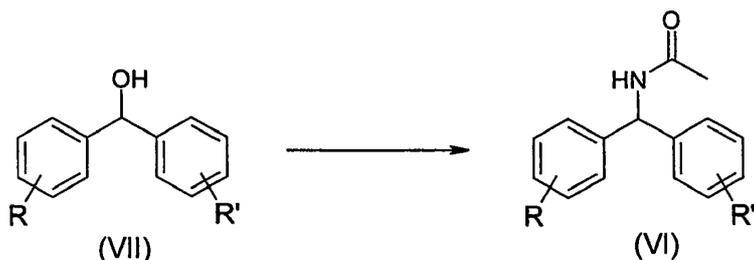
10 Se opera de preferencia en el seno de un disolvente tal como tolueno, xileno, heptano, hexano, un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, o también un disolvente clorado tal como el mono o el diclorobenceno, clorobutano o cloruro de metileno, alcoholes lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono tal como etanol y más particularmente n-butanol. Por base se entiende hidrogenocarbonato, carbonato, fosfato, hidróxido de un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio o cesio y más particularmente fosfato tripotásico anhidro. Se pueden utilizar igualmente alcóxidos de metales alcalinos tales como metilato, etilato, t-amilato o t-butilato de sodio o de potasio. Por último, se pueden utilizar bases aminadas tales como diisopropiletilamina, DBU, DBN o tetrametilguanidina. Por aditivo, se entienden los ioduros o bromuros de metales alcalinos o alcalinotérreos y más particularmente el ioduro de sodio.

15 La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento, caracterizado por que el compuesto de fórmula (V) se obtiene calentado un compuesto de fórmula general (VI) en medio ácido.



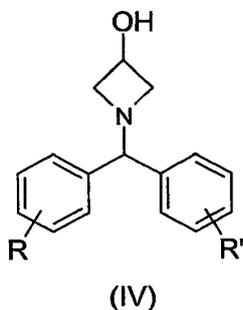
25 Se opera de preferencia en el seno de un disolvente tal como alcoholes lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente n-butanol o en mezcla o no con agua, en presencia de un ácido mineral fuerte tal como ácido bromhídrico, sulfúrico y más particularmente ácido clorhídrico a una temperatura comprendida entre 80°C y 150°C.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento, caracterizado por que el compuesto de fórmula (VI) se obtiene a partir del compuesto de fórmula (VII) por una reacción de Ritter en presencia de un nitrilo y de un catalizador ácido.



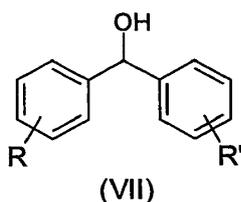
- 5 Se opera de preferencia con ayuda de un nitrilo tal como propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, cianoacetato de etilo y más particularmente en presencia de acetonitrilo. Se realiza una catálisis ácida en presencia de ácido sulfúrico, de ácido metanosulfónico o trifluorometanosulfónico, de ácido acético o propiónico y más particularmente de ácido fórmico a una temperatura comprendida entre 50°C y 150°C.

La presente invención tiene por tanto también por objeto la síntesis en tres etapas del producto de fórmula (IV)

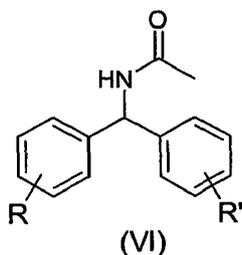


- 10 en la que R y R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi

a) un producto de fórmula (VII)

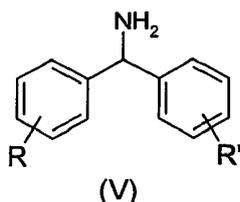


- 15 en la que R et R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi
- 20 reacciona con acetonitrilo en presencia de una catálisis con ácido fórmico a una temperatura comprendida entre 50°C y 150°C para dar el producto de fórmula (VI)



en la que R y R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi

- 5 b) el producto de fórmula (VI) se transforma calentando y en medio ácido en un producto de fórmula (V) o una de estas sales de ácido

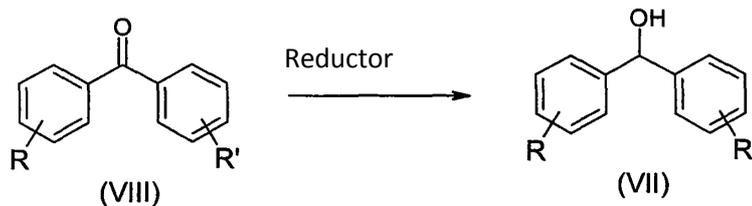


en la que R y R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi

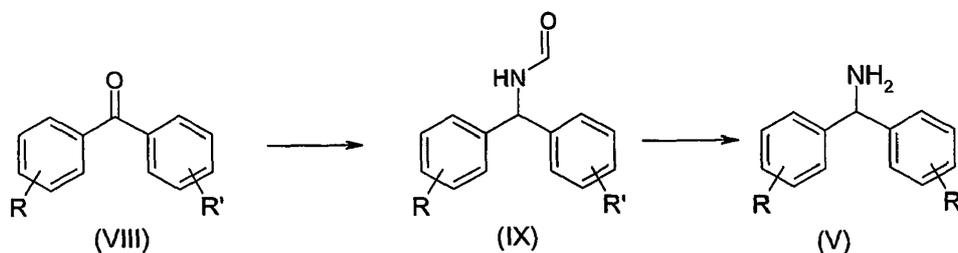
- 10 c) el producto de fórmula (V) se transforma en el producto de fórmula (IV) en un disolvente orgánico tal como el n-butanol en presencia de una base tal como el fosfato tripotásico anhidro, de un aditivo tal como el ioduro de sodio y en su caso de una fase acuosa.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento según lo anterior, caracterizado por que el compuesto de fórmula (VII) se obtiene por reducción de una benzofenona de fórmula (VIII), en presencia de un agente reductor a una temperatura de -40°C a +30°C. Según la naturaleza del agente reductor, la reacción se realiza en los éteres tales como el tetrahidrofurano o el dimetoxietano, los disolventes aromáticos tales como el tolueno, los disolventes clorados tales como diclorometano, alcoholes tales como metanol, etanol o agua. Los agentes reductores utilizados pueden ser el borohidruro de sodio, el borohidruro de litio, el hidruro de litio y de aluminio o el hidruro de diisobutilaluminio.

- 15



- 20 El intermedio (V) se puede obtener igualmente directamente a partir del intermedio (VIII) utilizando la reacción de Leuckart vía un intermedio (IX).



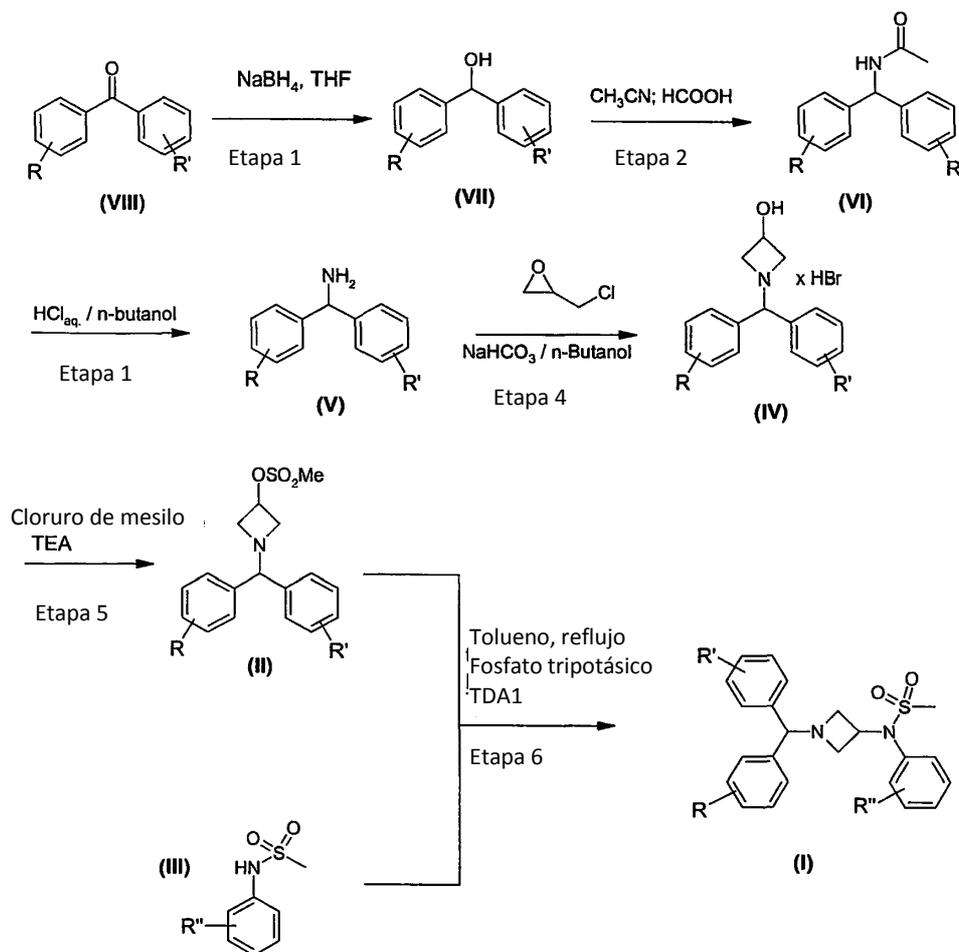
- 25 La reacción de formación de (IX) se hace en presencia de ácido fórmico, formiato de amonio y formamida a 170-175°C o de formamida con una catálisis de cloruro de magnesio. La desformilación de (IX) se realiza en presencia de HCl en agua o metanol. La desformilación de (IX) se realiza en condiciones análogas a las utilizadas para la transformación de VI en V.

La presente invención tiene por tanto igualmente por objeto un procedimiento de síntesis del producto (V) caracterizado por

- 30 a) la formación de N-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-formamida (IX) a partir de Bis-(4-cloro-fenil)-metanona en presencia de formamida con una catálisis de cloruro de magnesio  
b) desformilación en presencia de HCl en metanol para dar [Bis-(4-clorofenil)metil]-amina.

Con relación a la solicitud de patente WO 0164634, este nuevo procedimiento aporta mejoras en materia de seguridad, así como una simplificación de las etapas de purificación y aislamiento de los intermedios o del producto terminado, particularmente por cromatografía sobre sílice para reemplazarlos por cristalizaciones con el fin de hacer el procedimiento compatible con una producción industrial.

- 5 Como ejemplo, el esquema de reacción a continuación ilustra de manera no limitativa los reactivos utilizados para cada una de las etapas y para el que R, R' representan cloros en posición para, R'' representa un flúor en posición 3 y 5 R''' es un metilo, el disolvente es tolueno, la base fosfato tripotásico y el agente de transferencia de fase tris(dioxa-3,6-heptil)amina (TDA-1), para formar la N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida.



10

### Parte experimental para la síntesis de N-{1-[bis-(4-clorofenilmetil)azetidín-3-il]-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida

#### Etapa 1

- 15 En un matraz de cuatro bocas de 1 litro provisto de una agitación mecánica, una sonda termométrica, colocado en una atmósfera de nitrógeno, se introduce a una temperatura de  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  50g 4, 4' diclorobenzofenona y 300 mL de THF. 54ml (0,32 mol por mol de producto) de disolución de hidrobورو de sodio (disolución preparada extemporáneamente con 2,7 g de borohidruro de sodio, 0,135 ml de lejía de sosa al 32 % y 54 ml de agua desmineralizada) se añaden en 1 hora bajo nitrógeno a  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ .

- 20 La disolución obtenida se mantiene con agitación durante 3h a  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . A continuación se añaden 230 ml de ácido clorhídrico 1N en 60 minutos a  $20^\circ/22^\circ\text{C}$ . La fase acuosa se decanta y la fase orgánica que contiene el 4,4' Diclorobencidrol se utiliza directamente en la etapa 2.

#### Etapa 2

En un matraz de cuatro bocas de 2 litros provisto de una agitación mecánica, de una sonda termométrica y colocado en una atmósfera de nitrógeno, se introduce a  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  la disolución de 4,4' Diclorobencidrol, a continuación se

calienta entre 68° y 75°C y se concentra a presión ordinaria a 80 ml. La disolución se enfría a 50°±5°C y se añaden 300 mL de acetonitrilo en una vez.

Se destilan 250 ml de acetonitrilo a presión ordinaria, después se añaden de nuevo 100 mL de acetonitrilo en una vez. Se destilan 150 ml de acetonitrilo con agitación, a presión ordinaria.

- 5 La disolución se enfría a continuación a 65±5°C y se añaden 200 ml de ácido fórmico en 10 minutos manteniendo la temperatura a 65±5°C:

La disolución bifásica se mantiene con buena agitación. con corriente de nitrógeno a reflujo (103°C) durante 5 horas. La disolución se enfría con agitación a 80°±2°C y se añaden 750 mL de agua desmineralizada en 30 minutos. La suspensión obtenida se mantiene durante 30 minutos con agitación, a 80°C°±2°C, después se enfría a +5°C°/+10°C en 30 minutos y se mantiene a esta temperatura durante 1 hora.

10

El sólido se filtra con succión y se lava por trituración con 3 x 100 mL de agua desmineralizada.

Se obtiene N[bis(4-clorofenil)metil]acetamida con un rendimiento de 95 %.

### Etapa 3

- 15 En un matraz de cuatro bocas de 1 litro provisto de una agitación mecánica, de una sonda termométrica y colocada bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 50 g de N[bis(4-clorofenil)metil]acetamida, 250 mL de n-butanol y 150 mL de agua desmineralizada a 20±2°C.

A continuación se añaden en 15 min 135 mL de ácido clorhídrico al 37 %, la mezcla es exotérmica y la temperatura sube a 32°C, la disolución es parcial, y la mezcla es bifásica. La mezcla de reacción se calienta con agitación, bajo nitrógeno a reflujo (93°C) durante 15 h. Se añaden 125 mL de agua desmineralizada en chorro en 5 minutos aproximadamente con agitación, bajo nitrógeno a reflujo. Se destilan a presión ordinaria 350 ml de medio de reacción. La temperatura evoluciona hasta 103°C.

20

Terminar la cristalización por adición de 125 mL de agua desmineralizada añadida en chorro manteniendo a reflujo (105°C).

25

La suspensión se enfría a 10°C'±2°C en 30 minutos, después se mantiene una hora a esta temperatura. El medio se filtra con succión y se lava por desplazamiento con 50 ml de agua desmineralizada.

Se obtiene el hidrocloreuro de [bis(4-clorofenil)metil]amina con un rendimiento de 98 %.

### Etapa 4

- 30 En un matraz de cuatro bocas de 1 litro provisto de una agitación mecánica, de una sonda termométrica y colocado bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 50 g de hidrocloreuro de [bis(4-clorofenil)metil]amina, 300 mL de n-butanol y 17,5 g de bicarbonato de sodio a 20±2°C. Se obtiene una suspensión blanca que se calienta a 80°±2°C

Se mantiene a esta temperatura durante 1 hora. El medio se enfría a 20°±2°C y se añaden 29,6 g de epiclorhidrina en chorro (aproximadamente 5 minutos) a 20±2°C. El medio se calienta con agitación, bajo nitrógeno a 80°±2°C durante 4 horas.

35

El medio de reacción se enfría a continuación a 40°±2°C, después se añaden 31,4 g de fosfato tripotásico y 0, 29 g de yoduro de sodio.

El medio de reacción se calienta a reflujo (108°/109°C) durante 3 horas. A continuación se enfría en 1 hora aproximadamente 20°±2°C y se mantiene a esta temperatura durante una noche. Se añaden 250 mL de agua desmineralizada a 20°±2°C y el conjunto se mantiene con agitación a esta temperatura durante 30 minutos. La fase acuosa se decanta y la fase orgánica se lava con 2 X 250mL de agua desmineralizada.

40

La disolución orgánica se concentra a presión ordinaria a 100 ml.

Se obtiene una disolución amarilla a la que se añaden 500 mL de tolueno, después el medio de reacción se destila a volumen constante, a presión ordinaria manteniendo a nivel por adición de tolueno (350 mL). La temperatura al final de la preparación es de 110°C.

45

A continuación el medio de reacción en enfría a 20°±2°C, se añade en 5 minutos aproximadamente 10 ml de una disolución al 62 % en agua de ácido bromhídrico.

La cristalización se inicia con 0,01 g de hidrobromuro de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ol.

El medio se mantiene con agitación, bajo nitrógeno a 20°±2°C durante 30 minutos. A continuación se añade en 5 minutos aproximadamente 10 ml de una disolución al 62 % en agua de ácido bromhídrico, con agitación, bajo

nitrógeno a  $20^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Esta mezcla se mantiene a esta temperatura durante 30 min. A continuación el medio se filtra con succión y se lava por desplazamiento con 2 x 50 mL de tolueno

Se obtiene así el hidrobromuro de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ol con un rendimiento de 75,8 %.

#### Etapa 5

- 5 En un matraz de cuatro bocas de 1 litro provisto de una agitación mecánica, de una sonda termométrica y colocado bajo atmósfera de nitrógeno se introducen 50 g de hidrobromuro de 1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ol, 250 ml de cloruro de metileno a  $20^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ , después en 5 minutos 53,6 mL de trietilamina. La temperatura evoluciona hasta  $27^{\circ}\text{C}$ . Se agita durante 30 minutos dejando evolucionar la temperatura que desciende a  $+22^{\circ}\text{C}$ . El medio se enfría a  $-10^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$  y se añaden 14,9mL de cloruro de metano sulfonilo a  $-10^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$  en 15 a 30 minutos aproximadamente. La suspensión blanca se mantiene durante 2 horas a  $-10^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Se añaden 200 mL de una disolución a 50 g/l de hidrogenocarbonato de sodio en 10 minutos dejando subir la temperatura a  $+10^{\circ}/+15^{\circ}\text{C}$ . La disolución es total y el medio se mantiene a  $+10^{\circ}/+15^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. El medio se decanta y la disolución orgánica se lava con 2 x 50mL de una disolución de 50 g/l de hidrogenocarbonato de sodio a  $+10^{\circ}/+15^{\circ}\text{C}$ . La disolución clorometilénica de metilsulfonato de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilo se concentra con agitación, a vacío de 50 mbar hasta 100ml.

#### 15 Etapa 6

A la disolución clorometilénica de metilsulfonato de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilo se añaden 425 mL de tolueno.

- 20 Se destila con agitación a vacío de 50 mbar a temperatura interior inferior a  $60^{\circ}\text{C}$  manteniendo a nivel constante por adición de 200 mL de tolueno. La disolución se enfría con agitación, bajo nitrógeno a  $20^{\circ}\text{C}$  y se añaden 32,7 g de fosfato tripotásico anhidro, 8 mL de tris(dioxo-3,6-heptil)amina y 27 g de N-(3,5-difluorofenil)metilsulfonamida. Esta suspensión se calienta a reflujo ( $112^{\circ}\text{C}$ ) durante 20 horas. El medio se enfría a  $25^{\circ}\text{C}$ . Se añaden en una vez 250 mL de agua desmineralizada. El medio se decanta y la fase orgánica se lava con 2 x 250mL de agua desmineralizada.

- 25 La fase orgánica se concentra a 100 mL, a vacío de 50 mbars a temperatura inferior a  $50^{\circ}\text{C}$ . Se añaden 750 mL de alcohol isopropílico y se prosigue la destilación a vacío manteniendo a nivel constante por adición de 500 mL de alcohol isopropílico. La recristalización comienza en el transcurso de la destilación. El medio se calienta a reflujo para disolver en su mayor parte el producto, después se enfría con agitación, bajo nitrógeno a  $20^{\circ}\text{C}$ , en 30 minutos aproximadamente (recristalización hacia  $70^{\circ}\text{C}$ ) y se mantiene durante 1 hora en estas condiciones. Después de filtrar con succión y lavado con alcohol isopropílico (2 x 50mL) se obtiene el N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida con 79,2 % de rendimiento.

#### 30 Acceso al compuesto IX

En un matraz de cuatro bocas de 100 ml provisto de una agitación magnética, de una sonda termométrica, de una llegada de nitrógeno y de una salida de burbujeo, se introducen 10 g de Bis-(4-cloro-fenil)-metanona, 30 g de Formamida y 0,81 g de cloruro de magnesio hexahidratado. La suspensión se calienta a  $170^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 3 horas.

- 35 El medio se enfría a alrededor de  $100^{\circ}\text{C}$ , después se introducen 30 ml de agua en 15 min aproximadamente con buena agitación. La masa cristaliza durante la adición de agua y después de enfriamiento alrededor de  $20^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$ , el medio se filtra con succión y se lava por desplazamiento con 3 x 10 mL de agua.

Se obtiene la N-[bis(4-clorofenil)metil]formamida con un rendimiento de 93 %.

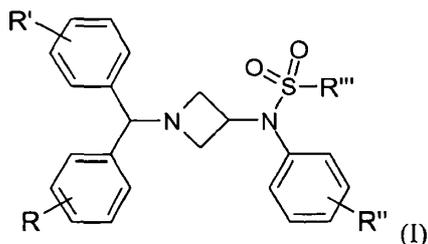
#### Acceso al compuesto V

- 40 En un matraz de cuatro bocas de 1 litro provisto de una agitación mecánica de tipo semi-luna, de una sonda termométrica, de una llegada de nitrógeno y de una salida con burbujeo, se introducen 50 g de N-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-formamida y 250 mL de metanol, después 23 mL de ácido clorhídrico al 37 %. El medio se calienta a reflujo de metanol durante aproximadamente 2 horas. Después de enfriamiento a  $65^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$ , el medio se neutraliza por adición en 30 min aproximadamente de una disolución de 38,2 g de carbonato de sodio en 250 ml de agua. Después de enfriamiento a  $10^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ , el medio se filtra con succión y se lava por desplazamiento con 2 x 20 mL de agua.

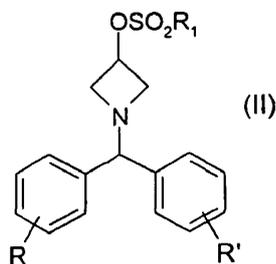
Se obtiene la [Bis-(4-clorofenil)metil]-amina en forma de base con un rendimiento de 98 %

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Procedimiento de síntesis de derivados de fórmula general (I) en la que R, R' y R'' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi y R''' representa un grupo alquilo o perfluoroalquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales R''

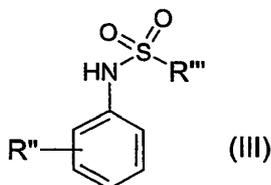


- 10 caracterizado por que se condensa un sulfonato de fórmula (II) en la que R, R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi y R1 representa un radical metilo, trifluorometilo, C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>, C<sub>8</sub>F<sub>17</sub> o fenilo opcionalmente sustituido con un resto metilo, bromo o nitro



- 15 con una sulfonamida de fórmula (III) en la que R'' representa uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato

- 20 de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi y R''' representa un grupo alquilo o perfluoroalquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales R''

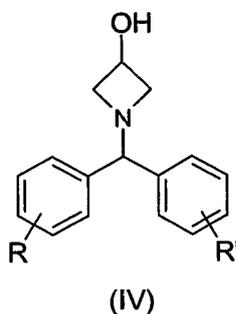


en un disolvente orgánico opcionalmente en presencia de agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y 150°C en presencia de una base mineral u orgánica y de un agente de transferencia e fase.

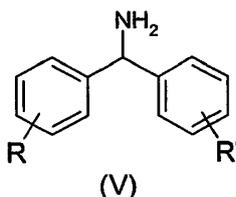
- 25 **2.** Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1 caracterizado por que R y R' representan cloros en posición para, R'' representa un flúor en posición 3 y 5 y R''' representa un metilo para formar la N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida.

**3.** Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1 caracterizado por que R1 es un radical metilo.

4. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1 caracterizado por que el disolvente es tolueno, xileno, heptano, hexano, un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, o también un disolvente clorado tal como mono o diclorobenceno, clorobutano o cloruro de metileno.
5. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1 caracterizado por que la base mineral u orgánica es un hidrogenocarbonato, un carbonato, un fosfato, un hidróxido de un metal alcalino tal como litio, sodio, potasio o cesio y particularmente de fosfato tripotásico anhidro, un alcóxido de metales alcalinos tales como metilato, etilato, t-amilato o t-butilato de sodio o de potasio o bases aminadas tales como DBU, DBN o tetrametilguanidina.
6. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1 caracterizado por que el agente de transferencia de fase es un éter corona tal como el 12C4, 15C5, 18C6, pentaglime (Glyme-6) o polietilenglicol PEG 400 o tris(dioxa-3,6-heptil)amina (TDA-1)
7. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1 caracterizado por que R, R' representan cloros en posición para y R'' representa un flúor en posición 3 y 5 y R''' es un metilo, el disolvente es tolueno, la base fosfato tripotásico y el agente de transferencia de fase es tris(dioxa-3,6-heptil)amina (TDA-1) para formar el N-{1-[bis-(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-N-(3,5-difluorofenil)-metilsulfonamida.
8. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1 caracterizado por que un producto de fórmula (IV)



- en la que R et R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi se prepara tratando un producto de fórmula (V) o una de sus sales de ácido

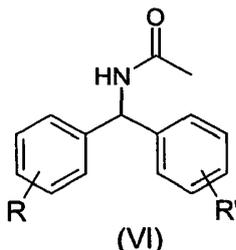


- en la que R y R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi, con epibromhidrina o epiclorhidrina a una temperatura comprendida entre 20°C y 150 °C en un disolvente orgánico en presencia de base, de un aditivo y en su caso de una fase acuosa, permitiendo preparar un producto de fórmula (II) el producto de fórmula (IV) obtenido.

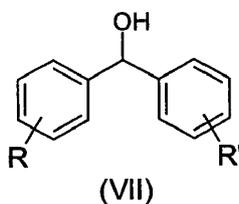
9. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1, caracterizado por que la síntesis de [Bis-(4-clorofenil)metil]-amina comprende las etapas siguientes :
- a) formación de N-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-formamida a partir de Bis-(4-cloro-fenil)-metanona en presencia de formamida con una catálisis de cloruro de magnesio ;
- b) desformilación en presencia de HCl en metanol para dar [Bis-(4-clorofenil)metil]-amina.
- permitiendo la [Bis-(4-clorofenil)metil]-amina obtenida preparar un producto de fórmula (II).
10. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 8 caracterizado por que la base es fosfato tripotásico anhidro.
11. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 8 caracterizado por que el aditivo es ioduro de sodio.

12. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 8 caracterizado por que el disolvente es n-butanol.

13. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 8 caracterizado por que un producto de fórmula (VI)



5 en la que R et R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi se prepara haciendo reaccionar un producto de fórmula (VII)

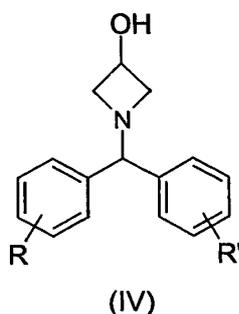


10 en la que R et R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi con un nitrilo en presencia de una catálisis ácida a una temperatura comprendida entre 50°C y 150°C, permitiendo preparar un producto de fórmula (V) el producto de fórmula (VI) obtenido.

14. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 13 caracterizado por que el nitrilo es acetonitrilo.

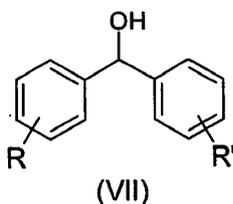
15 15. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 13 caracterizado por que el ácido es ácido fórmico.

16. Procedimiento de síntesis según la reivindicación 1 caracterizado por que un producto de fórmula (IV)

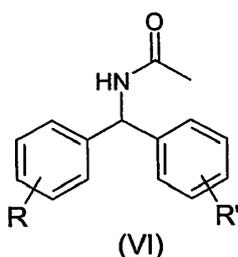


20 en la que R y R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi, se prepara en tres etapas:

a) un producto de fórmula (VII)

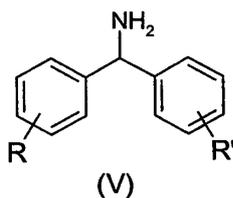


- 5 en la que R et R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi reacciona con acetonitrilo en presencia de una catálisis con ácido fórmico a una temperatura comprendida entre 50°C y 150°C para dar el producto de fórmula (VI)



- 10 en la que R y R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi

b) el producto de fórmula (VI) se transforma calentando y en medio ácido en un producto de fórmula (V) o una de estas sales de ácido



- 15 en la que R y R' representan independientemente entre sí uno o varios radicales hidrógeno, halógeno (Cl, F, Br, I), ciano, nitro, alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, carboxilato de alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, trifluorometoxi

c) el producto de fórmula (V) se transforma en producto de fórmula (IV) en un disolvente orgánico n-butanol en presencia de la base fosfato tripotásico anhidro, de un aditivo de ioduro de sodio y en su caso de una fase acuosa, permitiendo preparar un producto de fórmula (II) dicho producto de fórmula (IV).