

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-123378- -00002-0000

Fecha: 2008-04-04 16:10:59 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTLIYII Eve 379 FASE NACIONAL
Act. 326 CIOTAFORMACION Folios: 199

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1. MERCK & CO, INC.- Solicitud de Patente de Invención en Fase
Nacional PCT para "DERIVADOS DE 3-AQUIL Y 3-
ALQUENILAZETIDINA SUSTITUIDOS".-Clase C07D 205/04.-
Expediente número 05-123.378-

1. Me refiero a mi memorial de 20 de Diciembre de 2006.
2. Por medio del presente memorial, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar, en forma voluntaria, una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplazan a los originalmente presentados y en los que se han realizado los siguientes cambios:

(A) *Modificaciones en la descripción que se señalan a continuación:*

- En el ejemplo 76, página 127 de la descripción, se cambió el nombre de la estructura de este ejemplo que fue nombrada incorrectamente como "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".

Esta modificación encuentra sustento en la etapa 4 de este ejemplo, donde se nombra correctamente esta estructura como "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" y **no** como "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".

- En el ejemplo 77, página 129 de la descripción, se cambió el nombre de la estructura de este ejemplo que fue nombrada incorrectamente como "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-

metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".

Esta modificación encuentra sustento en que el nombre que corresponde a esta estructura es "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".

Esto se ve reflejado en el ejemplo 76, pues la estructura del ejemplo 77 es el estereoisómero (R) de la estructura del ejemplo 76.

- En el ejemplo 79, página 130 de la descripción, se cambió el nombre de la estructura de este ejemplo que fue nombrada incorrectamente como "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".

Esta modificación encuentra sustento en la etapa 2 de este ejemplo, donde se nombra correctamente esta estructura como "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" y **no** como "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".

- En el ejemplo 80, página 131 de la descripción, se cambió el nombre de la estructura de este ejemplo que fue nombrada incorrectamente como "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".

Esta modificación encuentra sustento en que el nombre que corresponde a esta estructura es "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".

Esto se ve reflejado en el ejemplo 79, pues la estructura del ejemplo 80 es un estereoisómero de la estructura del ejemplo 79.

- En el ejemplo 81, página 131 de la descripción, se cambió el nombre de la estructura de este ejemplo que fue nombrada incorrectamente como "3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((R)-

(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo".

Esta modificación encuentra sustento en que el nombre químico correcto de la estructura es "3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo".

Adicionalmente, el procedimiento seguido para producir este compuesto es el mismo que se sigue para obtener el compuesto fluoro derivado.

- En el ejemplo 82, página 131 de la descripción, se cambió el nombre de la estructura de este ejemplo que fue nombrada incorrectamente como "3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxí-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo".

Esta modificación encuentra sustento en que el nombre químico correcto de la estructura es "3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo".

Adicionalmente, el procedimiento seguido para producir este compuesto es el mismo que se sigue para obtener el compuesto fluoro derivado.

- En el ejemplo 112 de la página 136 de la descripción, se cambió el nombre de la estructura que fue nombrada incorrectamente como "1-{1-[(3-Clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol" al nombre correcto "1-{1-[(3-Clorofenil)(4-clorofenil)-metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina".

(B) Modificaciones en el capítulo reivindicatorio que se describen a continuación:

- En la reivindicación 18 página 171 se cambió el nombre del compuesto 76 de "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxí-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo" por el nombre correcto "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo".

Esta modificación se hace de acuerdo con la modificación hecha al ejemplo 76 página 127 de la descripción, donde se realizó este mismo cambio debido a la incorrecta mención de la estructura de este ejemplo.

- En la reivindicación 18 página 171 se cambió el nombre del compuesto 77 de "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".
Esta modificación se hace de acuerdo con la modificación hecha al ejemplo 77 página 127 de la descripción, donde se realizó este mismo cambio debido a la incorrecta mención de la estructura de este ejemplo.
- En la reivindicación 18 página 171 se cambió el nombre del compuesto 79 de "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".
Esta modificación se hace de acuerdo con la modificación hecha al ejemplo 79 página 130 de la descripción, donde se realizó este mismo cambio debido a la incorrecta mención de la estructura de este ejemplo.
- En la reivindicación 18 página 172 se cambió el nombre del compuesto 80 de "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((R)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".
Esta modificación se hace de acuerdo con la modificación hecha al ejemplo 80 página 131 de la descripción, donde se realizó este mismo cambio debido a la incorrecta mención de la estructura de este ejemplo.
- En la reivindicación 18 página 172 se cambió el nombre del compuesto 81 de "3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo".
Esta modificación se hace de acuerdo con la modificación hecha al ejemplo 81 página 131 de la descripción, donde se realizó este mismo cambio debido a la incorrecta mención de la estructura de este ejemplo.
- En la reivindicación 18 página 172 se cambió el nombre del compuesto 82 de "3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-

metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo" al nombre correcto "3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo".

Esta modificación se hace de acuerdo con la modificación hecha al ejemplo 82 página 132 de la descripción, donde se realizó este mismo cambio debido a la incorrecta mención de la estructura de este ejemplo.

- El compuesto "1-{1-[(3-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol" numerado como 110 en la reivindicación 18 página 173 fue eliminado.

De conformidad con la cancelación del compuesto 110 en la reivindicación 18, los compuestos 111 a 150 se renumeraron como 110 a 149.

- Se adicionó una nueva reivindicación 21. Esta nueva reivindicación hace referencia a las definiciones de Z y Z1 que se encuentran en la página 16 líneas 16 a 18 de la descripción, tal como lo hace la reivindicación 1, pero a diferencia de esta se elimina el término "hidroxi" de las definiciones de X', R2 y R3 incluidas dentro de la definición de Z y Z1.

Sobre este particular, finalmente me permito manifestar que las modificaciones realizadas a la descripción y al capítulo reivindicatorio en mención **no amplían de manera alguna el alcance de la invención tal como fue originalmente presentada.**

3. Anexo me permito presentar:

(a) Recibo número 08-23,655, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(b) Formulario único de modificaciones y correcciones;

(c) Nueva descripción donde se reflejan los cambios antes mencionados;
y

(d) Nuevo capítulo reivindicatorio que comprende veintiuna (21) reivindicaciones y que reemplaza al documento originalmente presentado con la solicitud radicada el 05 de Diciembre de 2005, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

4. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder de conformidad y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Alicia Lloreda Ricaurte

39690713
T.P. 53215



ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



300
300

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ACT. 1. VALUACION

FECHA ORIGINAL DE DATA : 07 - 03 - 2000
FECHA : MARZO 13 DE 2000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 15-123378-00002-0000

Dep. 2020 NUECREACIONE
Evel 379 FASE NACIONAL II
- años 190

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

DESCRIPCION	TIPO CASO	BANCO	INVENTA	RE. VAL.	FECHA CASO	VAL. VAL.
ELABORACION DE B.	CONSTRUCCION	BANCO DE INVENTA	INVENTA	RE. VAL.	FECHA CASO	VAL. VAL.

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

FECHA	RENTISTAS	VALORES	TOTAL VALORES
1	CONSTRUCCION DE CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION	10	VALORES - LEY DE CONSTRUCCION
			100,000,000

CON: CINCO MIL Y CINCO

RENTISTAS : _____

FECHA DE DATA APLICADO AL EXPERIENCIA NO. _____

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

1		SOLICITUD DE:	
☐ Corrección de Error Material.		☒ Modificación a una Solicitud.	
2	SOLICITANTE	Nombre: MERCK & CO., INC. Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América. Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com Domicilio: Rahway, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América.	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____ TP <u>53.215</u>
4 Número de expediente: <u>05-123.378</u>			
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Modificaciones voluntarias al Capítulo Descriptivo y al Capítulo reivindicatorio.</u>			
6 Comprobante de pago No. <u>08-23.655</u> Fecha <u>10 de Marzo de 2008</u>			
7 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poderes, si fuere el caso. ☐ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.			
8		NOMBRE <u>ALICIA LLOREDA RICAURTE</u>	FIRMA <u>[Firma]</u> C.C. <u>39.690.713</u> T.P. <u>53.215</u>

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

DERIVADOS DE 3-ALQUIL Y 3-ALQUENILAZETIDINA SUSTITUIDOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Nuevos compuestos de fórmula estructural (I) que son antagonistas y/o agonistas inversos del
receptor cannabinoide-1 (CB-1) y son útiles en el tratamiento, prevención y eliminación de enfermedades
mediadas por el receptor CB1. Los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos de
actuación central en el tratamiento de psicosis, faltas de memoria, trastornos cognitivos, migraña,
neuropatía, trastornos neuro-inflamatorios, incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre y
10 las secuelas inflamatorias de encefalitis vírica, accidentes vasculares cerebrales, y trauma encefálico,
trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento y
esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de trastornos por abuso de
sustancias, el tratamiento de obesidad o trastornos de la alimentación, así como también el tratamiento
del asma, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal crónica y cirrosis del hígado.

15

20

25

30

35

DERIVADOS DE 3-ALQUIL Y 3-ALQUENILAZETIDINA SUSTITUIDOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

No aplicable.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La marihuana (*Cannabis sativa* L.) y sus derivados se han usado durante siglos para fines medicinales y recreativos. Se ha determinado que un ingrediente activo principal en la marihuana y hachís es el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC). Investigaciones detalladas ha revelado que la acción biológica de Δ^9 -THC y otros miembros de la familia cannabinoide tiene lugar mediante dos receptores acoplados a la proteína G denominados CB1 y CB2. El receptor CB1 se encuentra en principio en el sistema nervioso central y periférico y en una menor extensión en distintos órganos periféricos. El receptor CB2 se encuentra principalmente en tejidos y células linfoides. Se han identificado tres ligandos endógenos para los receptores cannabinoides derivados del ácido araquidónico (anandamida, 2-araquidonoilglicerol y 2-araquidonil glicerol éter). Cada uno es un agonista con actividades similares a Δ^9 -THC, incluyendo la sedación, hipotermia, inmovilidad intestinal, antinocicepción, analgesia, catalepsia, anti-emesia y estimulación del apetito.

15

Hay al menos dos moduladores de CB1 caracterizados como un agonista inverso o un antagonista, N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida (SR141716A), y 3-(4-clorofenil-N'-(4-clorofenil)sulfonil-N-metil-4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida (SLV-319), en ensayos clínicos para tratamiento de trastornos de la alimentación y/o dejar de fumar al mismo tiempo. Aun hay una necesidad de moduladores de CB1 de bajo peso molecular potentes que tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para uso como compuestos farmacéuticos humanos.

20

Las patentes de Estados Unidos 5.624.941, 6.028.084, y 6.509.367, publicaciones PCT WO98/31227, WO98/41519, WO98/43636 y WO98/43635, y el documento EP-658546 describen pirazoles sustituidos que tienen actividad contra los receptores cannabinoides.

25

Los documentos US 6.355.631, US 6.479.479 y las publicaciones PCT WO 01/64632, 01/64633, y 01/64634 se refieren a derivados de azetidina como antagonistas cannabinoides.

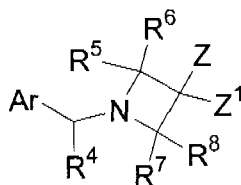
30

Otros compuestos de modulación del receptor cannabinoide se describen en las patentes de Estados Unidos 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, y 5.532.237, y publicaciones PCT WO 97/29079, WO 98/37061, WO 99/02499, WO 00/10967, WO 00/10968, WO 01/58869, WO 01/70700, WO 02/076949, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, y WO 03/077847.

35

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con derivados de 3-alkil y 3-alkenilazetidina sustituidos de fórmula general I:



(I)

5 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo que son moduladores de y, en particular, antagonistas y/o agonistas inversos del receptor cannabinoide-1 (CB1) y son útiles en el tratamiento, prevención o eliminación de enfermedades mediadas por el receptor cannabinoide-1 (CB1). En un aspecto, la invención se refiere al uso de estos compuestos nuevos para antagonizar de forma selectiva el receptor
10 cannabinoide-1 (CB-1). Como tal, los compuestos de la presente invención son útiles como fármacos que actúan centralmente en el tratamiento de psicosis, faltas de memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, trastornos neuro-inflamatorios, incluyendo esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre y las secuelas inflamatorias de encefalitis vírica, accidentes vasculares cerebrales, y trauma encefálico, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento y
15 esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias, en particular a opiáceos, alcohol, marihuana y nicotina, incluyendo dejar de fumar. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de la obesidad o trastornos de la alimentación asociados con ingestión excesiva de alimentos y complicaciones asociadas con los mismos, incluyendo hipertrofia ventricular izquierda. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de estreñimiento y pseudo-obstrucción intestinal crónica. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de
20 cirrosis del hígado. Los compuestos son también útiles para el tratamiento del asma.

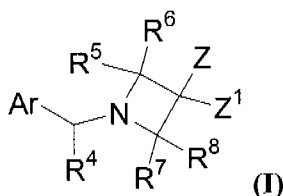
La presente invención está relacionada también con el tratamiento de estas afecciones, y el uso de compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de estas afecciones. La presente invención está relacionada también con el tratamiento de estas afecciones
25 mediante una combinación de compuestos de fórmula I y otros compuestos farmacéuticos actualmente disponibles.

La invención está relacionada también con formulaciones farmacéuticas que comprenden uno de los compuestos como un ingrediente activo.

Además la invención está relacionada con procedimientos para la preparación de los compuestos
30 de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos usados en los procedimientos de la presente invención están representados por la fórmula estructural I:



en la que:

Ar se selecciona de:

- (1) fenilo, y
- (2) piridilo;

en los que fenilo y piridilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^c;

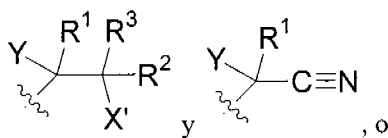
R⁴ se selecciona de:

- (1) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
- (2) alquenilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
- (3) alquinilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
- (4) cicloalquilo C₃₋₇,
- (5) fenilo, y
- (6) heteroarilo;

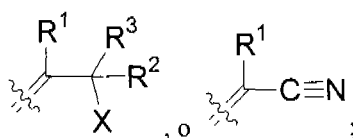
en los que alquilo, alquenilo y alquinilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^b, y cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^c;

R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, no sustituido o sustituido con R^b, y alquenilo C₂₋₆, no sustituido o sustituido con R^b;

Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y -N(R¹¹)(R¹²), y Z¹ se selecciona de :



Z y Z¹ forman conjuntamente:



X y X' se seleccionan independientemente de:

- (1) hidroxi,
- (2) alquilo C1-6, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
- 5 sustituyentes R^b,
- (3) perfluoroalquilo C1-6,
- (4) alquenilo C2-6, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
- sustituyentes R^b,
- (5) alquinilo C2-6, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
- 10 sustituyentes R^b,
- (6) ciano,
- (7) -C(O)R¹⁰,
- (8) -C(O)OR¹⁰,
- (9) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
- 15 (10) -N(R⁹)S(O)_nR¹⁰,
- (11) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (12) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (13) -N(R¹¹)(R¹²),
- (14) -S(O)_nR¹⁰,
- 20 (15) -OR¹⁰,
- (16) -OC(O)R¹⁰, y
- (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²);

Y se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- 25 (2) hidroxi,
- (3) alquilo C1-3,
- (4) fluoro,
- (5) alquilo C1-3,
- (6) trifluorometilo, y
- 30 (7) -N(R¹¹)(R¹²);

R¹ se selecciona de:

- (1) arilo,
- (2) heteroarilo,

(3) cicloalquilo C₃₋₇, y

(4) cicloheteroalquilo,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^c;

5 R² se selecciona de:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b,

(3) fluoro,

10 (4) hidroxilo,

(5) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada; y

R³ se selecciona de:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b,

15

(3) fluoro,

(4) hidroxilo,

(5) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada;

o R² y R³, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo carbonilo, o un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros;

20

con la condición de que cuando X' es hidroxilo, -NR⁹C(O)R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²), o OR¹⁰, entonces:

(1) R² y R³ no sean ambos hidrógeno, ni

(2) R² y R³ formen un grupo carbonilo junto con el carbono al cual están unidos;

25 R⁹ se selecciona de: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y alquenilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituidos

o sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;

R¹⁰ se selecciona de:

(1) alquilo C₁₋₄, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a,

30

(2) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a,

(3) arilalquilo C₁₋₄, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido en uno, dos o tres átomos de carbono con uno a tres sustituyentes R^a, y

(4) -CF₃;

35 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de:

- (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres
 sustituyentes seleccionados de R^a,
 (3) alquenilo C₂₋₈, de cadena lineal o ramificada,
 5 (4) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
 (5) cicloalquilo C₃₋₇, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados
 de R^a,
 (6) cicloalquil-alquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
 (7) cicloheteroalquilo,
 10 (8) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
 (9) heteroarilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno a
 tres sustituyentes seleccionados de R^a,
 (10) arilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
 (11) heteroarilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
 15 R¹¹ y R¹² junto con el(los) átomo(s) al(a los) que está(n) unido(s) forma(n) un anillo heterocíclico de 4
 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente
 de oxígeno, azufre y N-R⁹;

cada R^a se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
 20 (2) N(R^e)(R^f),
 (3) carboxi,
 (4) alquilo C₁₋₄,
 (5) alcoxi C₁₋₄,
 (6) arilo,
 25 (7) arilalquilo C₁₋₄,
 (8) hidroxí,
 (9) CF₃,
 (10) -OC(O)alquilo C₁₋₄, y
 (11) ariloxi,

30 en los que alquilo es de cadena lineal o ramificada;

cada R^b se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
 (2) -OR¹⁰,
 (3) -CF₃,
 35 (4) arilo,
 (5) heteroarilo,

- (6) ciano,
 (7) $-C(O)R^{10}$,
 (8) $-C(O)OR^{10}$,
 (9) $-C(O)N(R^e)(R^f)$,
 5 (10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$,
 (11) $-NR^9C(O)R^{10}$,
 (12) $-NR^9C(O)OR^{10}$,
 (13) $-N(R^e)(R^f)$,
 (14) $-S(O)_nR^{10}$,
 10 (15) $-S(O)_2OR^{10}$,
 (16) $-OC(O)R^{10}$, n
 (17) $-OC(O)N(R^e)(R^f)$, y
 (18) $-NO_2$,
 (19) cicloalquilo C₃₋₇, y
 15 (20) cicloheteroalquilo;

en los que cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d ;

cada R^c se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
 20 (2) $-OR^{10}$,
 (3) $-CF_3$,
 (4) arilo,
 (5) heteroarilo,
 (6) ciano,
 25 (7) $-C(O)R^{10}$,
 (8) $-C(O)OR^{10}$,
 (9) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$,
 (10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$,
 (11) $-NR^9C(O)R^{10}$,
 30 (12) $-NR^9C(O)OR^{10}$,
 (13) $-N(R^{11})(R^{12})$,
 (14) $-S(O)_nR^{10}$,
 (15) $-S(O)_2OR^{10}$,
 (16) $-OC(O)R^{10}$,
 35 (17) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$,
 (18) $-NO_2$,

- 5
- (19) cicloalquilo C₃₋₇,
 - (20) cicloheteroalquilo;
 - (21) alquilo C₁₋₆,
 - (22) alquenilo C₂₋₆,
 - (23) alquinilo C₂₋₆, y
 - (24) aril-alquilo C₁₋₆;

en los que alquilo, alquenilo, alquinilo son de cadena lineal o ramificada; alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a

10 cada R^d se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) -NR¹¹R¹²
- (3) alquilo C₁₋₄,
- (4) alcoxi C₁₋₄,
- 15 (5) arilo,
- (6) arilalquilo C₁₋₄,
- (7) hidroxilo,
- (8) CF₃,
- (9) -OCF₃,
- 20 (10) -C(O)R¹⁰,
- (11) -CO₂R¹⁰,
- (12) -C(O)NR¹¹R¹²,
- (13) -OC(O)alquilo C₁₋₄,
- (14) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- 25 (15) -OC(O)NR¹¹R¹²,
- (16) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (17) -NR⁹C(O)NR¹¹R¹²,
- (18) -OC(O)NR¹¹R¹², y
- (19) ariloxi,

30 en los que alquilo es de cadena lineal o ramificada;

R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres
- 35 (3) alquenilo C₂₋₈, de cadena lineal o ramificada,

- (4) perfluoroalquilo C₁-6, de cadena lineal o ramificada,
- (5) alquilcarbonil- C₁-8, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquiloxi C₁-6,
- 5 (6) alquilcarboniloxi- C₁-8, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquiloxi C₁-6,
- (7) cicloalquilo C₃-7,
- (8) cicloalquilo-alquilo C₁-6, en la que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
- 10 (9) cicloheteroalquilo,
- (10) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarboniloxi,
- (11) arilcarbonil-, no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo, y metilcarboniloxi,
- 15 (12) arilcarboniloxi-, no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarboniloxi,
- (13) heteroarilo, no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarboniloxi,
- 20 (14) arilalquilo C₁-6, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, y
- (15) heteroarilalquilo C₁-6, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, o

25 R^e y R^f junto con el(los) átomo(s) al(a los) que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y N-R⁹;

n se selecciona de 0, 1, y 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención, Ar se selecciona de:

- 30 (1) fenilo, y
- (2) piridilo;

en los que fenilo y piridilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^c.

En una clase de esta realización, Ar se selecciona de:

- 35 (1) fenilo, y
- (2) piridilo;

en los que fenilo y piridilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, metilo, trifluorometilo, ciano, $-S(O)_nR^{10}$, y $-NHSO_2CH_3$.

En una subclase de esta clase, Ar se selecciona de:

- | | | |
|----|------|-----------------------------|
| | (1) | fenilo, |
| 5 | (2) | 4-clorofenilo, |
| | (3) | 4-fluorofenilo, |
| | (4) | 4-cloro-3-yodofenilo, |
| | (5) | 4-cianofenilo, |
| | (6) | 4-trifluorometilfenilo, |
| 10 | (7) | 4-bromofenilo, |
| | (8) | 4-metilfenilo, |
| | (9) | 3-cianofenilo, |
| | (10) | 3-metilsulfonilfenilo, |
| | (11) | 3-metilsulfonilaminofenilo, |
| 15 | (12) | 3-bromofenilo, |
| | (13) | pirid-3-ilo, |
| | (14) | 6-cloro-pirid-3-ilo, |
| | (15) | 6-fluoropirid-3-ilo, |
| | (16) | 6-cianopirid-3-ilo, |
| 20 | (17) | pirid-2-ilo, |
| | (18) | 5-cloro-pirid-2-ilo, |
| | (19) | 5-fluoro-pirid-2-ilo, |
| | (20) | 5-ciano-pirid-2-ilo, |
| | (21) | pirid-4-ilo, y |
| 25 | (22) | 2-cloro-pirid-4-ilo. |

En otra subclase Ar se selecciona de:

- | | | |
|----|------|--------------------------|
| | (1) | fenilo, |
| | (2) | 4-clorofenilo, |
| | (3) | 4-fluorofenilo, |
| 30 | (4) | 4-cloro-3-yodofenilo, |
| | (5) | 4-cianofenilo, |
| | (6) | 4-trifluorometilfenilo, |
| | (7) | 4-bromofenilo, |
| | (8) | 4-metilfenilo, |
| 35 | (9) | 3-cianofenilo, |
| | (10) | 3-metilsulfonilfenilo, y |

(11) 5-cloropirid-2-ilo,

Aún en otra subclase Ar se selecciona de: fenilo, 4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-yodofenilo, 4-bromofenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-fluorofenilo, y 4-metilfenilo.

5 En otra clase de esta realización, Ar se selecciona de fenilo, y piridilo, en los que fenilo y piridilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, metilo, trifluorometilo, ciano, $-S(O)_nR^{10}$.

En una subclase de esta clase, Ar se selecciona de:

- | | | |
|----|------|------------------------|
| | (1) | fenilo, |
| 10 | (2) | 4-clorofenilo, |
| | (3) | 4-fluorofenilo, |
| | (4) | 4-cianofenilo, |
| | (5) | pirid-3-ilo, |
| | (6) | 6-cloro-pirid-3-ilo, |
| 15 | (7) | 6-fluoro-pirid-3-ilo, |
| | (8) | 6-ciano-pirid-3-ilo, |
| | (9) | pirid-2-ilo, |
| | (10) | 5-cloro-pirid-2-ilo, |
| | (11) | 5-fluoro-pirid-2-ilo, |
| 20 | (12) | 5-ciano-pirid-2-ilo, y |
| | (13) | pirid-4-ilo. |

En otra subclase, Ar se selecciona de:

- | | | |
|----|-----|------------------|
| | (1) | fenilo, |
| | (2) | 4-clorofenilo, y |
| 25 | (3) | 4-fluorofenilo. |

Aún en otra subclase, Ar es 4-clorofenilo.

En una realización de la presente invención, R^4 se selecciona de:

- | | | |
|----|-----|---|
| | (1) | alquilo C ₁₋₆ , de cadena lineal o ramificada, |
| | (2) | alquenilo C ₂₋₆ , de cadena lineal o ramificada, |
| 30 | (3) | alquinilo C ₂₋₆ , de cadena lineal o ramificada, |
| | (4) | cicloalquilo C ₃₋₇ , |
| | (5) | fenilo, y |
| | (6) | heteroarilo; |

en los que alquilo, alquenilo y alquinilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^b ,
35 y cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^c .

En una clase de esta realización, R^4 se selecciona de:

- (1) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(2) alqueno C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(3) alquino C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(4) cicloalquilo C₃₋₇,
5 (5) fenilo, y
(6) heteroarilo;

en los que alquilo, alqueno y alquino están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^b,
y cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes
seleccionados independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, ciano, -S(O)_nR¹⁰, metilo,
10 y -NHSO₂CH₃.

En una clase de esta realización, R⁴ se selecciona de:

- (1) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(2) alqueno C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(3) alquino C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
15 (4) cicloalquilo C₃₋₇,
(5) fenilo, y
(6) heteroarilo;

en los que alquilo, alqueno y alquino están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^b,
y cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes
20 seleccionados independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, ciano, -S(O)_nR¹⁰.

En una subclase de esta clase, R⁴ se selecciona de:

- (1) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(2) alqueno C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(3) alquino C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
25 (4) cicloalquilo C₃₋₇,
(5) fenilo, y
(6) piridilo;

en los que alquilo, alqueno y alquino están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes
halógeno, y cicloalquilo, fenilo, y piridilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes
30 seleccionados independientemente de: halógeno, ciano, -S(O)_nR¹⁰.

En otra subclase de esta clase, R⁴ se selecciona de:

- (1) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(2) alqueno C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(3) fenilo,
35 (4) piridilo, y

(5) tienilo,

en los que alquilo, y alqueno están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes halógeno, y fenilo, piridilo y tienilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, metilo, ciano, $-S(O)_2CH_3$, trifluorometilo, y $-NHSO_2CH_3$.

5 En otra subclase de esta clase, R^4 se selecciona de:

- (1) metilo,
- (2) n-butilo,
- (3) 3-butenilo,
- (4) fenilo,
- 10 (5) 4-clorofenilo,
- (6) 4-fluorofenilo,
- (7) 3-cianofenilo,
- (8) 2-clorofenilo,
- (9) 3-bromofenilo,
- 15 (10) 4-trifluorometilfenilo,
- (11) 4-metilsulfonilfenilo,
- (12) tienilo,
- (13) 4-bromo-2-tienilo,
- (14) 4-ciano-2-tienilo,
- 20 (15) piridilo,
- (16) 2-cloro-5-piridilo,
- (17) 2-cloro-4-piridilo, y
- (18) 3-cloro-6-piridilo.

En otra subclase de esta clase, R^4 se selecciona de:

- 25 (1) alquilo C_{1-6} , de cadena lineal o ramificada,
- (2) alqueno C_{2-6} , de cadena lineal o ramificada,
- (3) fenilo, y
- (4) piridilo;

en los que alquilo, y alqueno están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes halógeno, y fenilo y piridilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, ciano, $-S(O)_2CH_3$.

- 30
- Aún es otra subclase de esta clase, R^4 se selecciona de:
- (1) metilo,
 - (2) etilo,
 - 35 (3) n-propilo,
 - (4) n-butilo,

- | | | |
|----|------|--|
| | (5) | isobutilo, |
| | (6) | t-butilo, |
| | (7) | 3-metilbutilo, |
| | (8) | 3,3-dimetilbutilo, |
| 5 | (9) | n-pentilo, |
| | (10) | n-hexilo, |
| | (11) | alqueno C ₂₋₆ de cadena lineal, |
| | (12) | fenilo, |
| | (13) | 4-clorofenilo, |
| 10 | (14) | 4-fluorofenilo, |
| | (15) | 4-cianofenilo, |
| | (16) | 3-cianofenilo |
| | (17) | 4-metilsulfonilfenilo, |
| | (18) | pirid-3-ilo, |
| 15 | (19) | 6-cloro-pirid-3-ilo, |
| | (20) | 6-fluoro-pirid-3-ilo, |
| | (21) | 6-ciano-pirid-3-ilo, |
| | (22) | 4-cloro-pirid-3-ilo, |
| | (23) | 4-fluoro-pirid-3-ilo, |
| 20 | (24) | 4-ciano-pirid-3-ilo, |
| | (25) | pirid-2-ilo, |
| | (26) | 5-cloro-pirid-2-ilo, |
| | (27) | 5-fluoro-pirid-2-ilo, |
| | (28) | 5-ciano-pirid-2-ilo, y |
| 25 | (29) | pirid-4-il. |

Aún en otra subclase de esta clase, R⁴ se selecciona de:

- | | | |
|----|-----|------------------------|
| | (1) | metilo, |
| | (2) | n-butilo, |
| | (3) | 3-butenilo, |
| 30 | (4) | fenilo, |
| | (5) | 4-clorofenilo, |
| | (6) | 4-fluorofenilo, |
| | (7) | 4-cianofenilo, |
| | (8) | 3-cianofenilo, y |
| 35 | (9) | 4-metilsulfonilfenilo. |

Aún en otra subclase de esta clase, R⁴ se selecciona de:

- (1) metilo,
 (2) n-butilo,
 (3) 3-butenilo,
 (4) fenilo,
 5 (5) 4-clorofenilo,
 (6) 4-fluorofenilo, y
 (7) 3-cianofenilo.

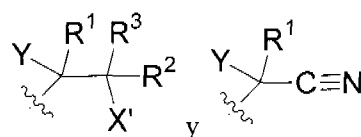
En una realización de la presente invención, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, alquilo C_{1-6} , no sustituido o sustituidos con R^b , y alqueno C_{2-6} , no sustituido o sustituido con R^b .

En una clase de esta realización, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, metilo y alqueno C_2 .

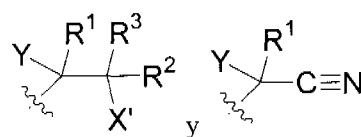
En una subclase de esta clase, uno de R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 es metilo y los otros tres son cada uno hidrógeno.

15 En otra subclase de esta clase, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son cada uno hidrógeno.

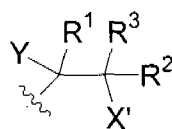
En una realización de la presente invención, Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y $-N(R^{11})(R^{12})$, y Z^1 se selecciona de:



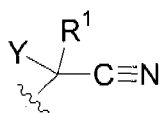
En una clase de esta realización Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y $-NH_2$, y Z^1 se selecciona de:



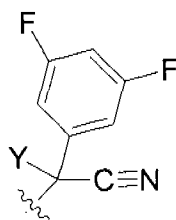
En una subclase de esta clase, Z se selecciona de hidrógeno e hidroxilo, y Z^1 es:



En otra subclase de esta clase, Z se selecciona de hidrógeno e hidroxilo, y Z^1 es:



Aún en otra subclase de esta clase, Z es hidrógeno, y Z¹ es:



En una realización de la presente invención, Y se selecciona de:

- 5 (1) hidrógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) alquilo C₁₋₃,
 (4) fluoro,
 (5) alquilo C₁₋₃,
 10 (6) trifluorometilo, y
 (7) -N(R¹¹)(R¹²).

En una clase de esta realización, Y se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
 (2) hidroxilo,
 15 (3) metoxi,
 (4) fluoro,
 (5) metilo,
 (6) trifluorometilo, y
 (7) -NH₂.

20 En una subclase de esta clase, Y se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
 (2) hidroxilo, y
 (3) metilo.

En otra subclase de esta clase, Y se selecciona de:

- 25 (1) hidrógeno,
 (2) hidroxilo, y
 (3) fluoro.

319
319

En otra subclase de esta clase, Y es hidrógeno.

En una realización de la presente invención, X' se selecciona de:

- (1) hidroxí,
- (2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
5 sustituyentes R^b,
- (3) perfluoroalquilo C₁₋₆,
- (4) alquénilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
sustituyentes R^b,
- (5) alquínilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
10 sustituyentes R^b,
- (6) ciano,
- (7) -C(O)R¹⁰,
- (8) -C(O)OR¹⁰,
- (9) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
- (10) -N(R⁹)S(O)_nR¹⁰,
- 15 (11) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (12) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (13) -N(R¹¹)(R¹²),
- (14) -S(O)_nR¹⁰,
- 20 (15) -OR¹⁰,
- (16) -OC(O)R¹⁰, y
- (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²).

En una clase de esta realización, X' se selecciona de:

- (1) hidroxí,
- 25 (2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
sustituyentes R^b,
- (3) trifluorometilo,
- (4) alquénilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
sustituyentes R^b,
- 30 (5) ciano,
- (6) -C(O)R¹⁰,
- (7) -C(O)OR¹⁰,
- (8) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
- (9) -N(R⁹)S(O)_nR¹⁰,
- 35 (10) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (11) -NR⁹C(O)OR¹⁰,

320
320

- 5
- (12) -N(R¹¹)(R¹²),
 - (13) -S(O)₂R¹⁰,
 - (14) -OR¹⁰,
 - (15) -OC(O)R¹⁰, y
 - (16) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²).

En una subclase de esta clase, X' se selecciona de:

- 10
- (1) hidroxil,
 - (2) alquilo C₁₋₄, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, y metoxil,
 - (3) trifluorometil,
 - (4) alqueno C₂₋₄, de cadena lineal o ramificada,
 - (5) ciano,
 - (6) -C(O)CH₃,
 - (7) -C(O)OH,
 - 15 (8) -C(O)OCH₃,
 - (9) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
 - (10) -NHS(O)₂R¹⁰,
 - (11) -NHC(O)R¹⁰,
 - (12) -NHC(O)OR¹⁰,
 - 20 (13) -N(R¹¹)(R¹²),
 - (14) -S(O)₂R¹⁰,
 - (15) -OR¹⁰,
 - (16) -OC(O)R¹⁰, y
 - (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²).

25 En otra subclase de esta clase, X' se selecciona de:

- 30
- (1) hidroxil,
 - (2) metil,
 - (3) etil,
 - (4) isopropil,
 - (5) t-butil,
 - (6) sec-butil,
 - (7) n-butil,
 - (8) hidroximetil-
 - (9) trifluorometil,
 - 35 (10) alil,

- 5
- (11) ciano,
 - (12) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
 - (13) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 - (14) $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
 - (15) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 - (16) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 - (17) $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 - (18) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 - (19) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- 10
- (20) $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$,
 - (21) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y
 - (22) $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

En otra subclase de esta clase, X' se selecciona de:

- 15
- (1) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, y metoxi,
 - (2) trifluorometilo
 - (3) alqueno C_{2-4} , de cadena lineal o ramificada,
 - (4) ciano,
 - (5) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
- 20
- (6) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 - (7) $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
 - (8) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
 - (9) $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{10}$,
 - (10) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$,
- 25
- (11) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, y
 - (12) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
 - (13) $-\text{OCH}_3$, y,
 - (14) $-\text{NH}_2$.

Aún en otra subclase de esta clase, X' se selecciona de:

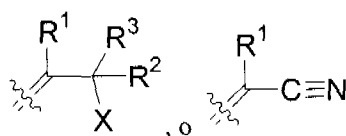
- 30
- (1) hidroxilo,
 - (2) NH_2 ,
 - (3) metilo, y
 - (4) metoxi.

Aún en otra subclase de esta clase, X' se selecciona de:

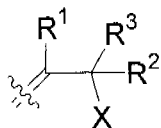
- 35
- (1) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, y metoxi,

- (2) trifluorometilo,
 (3) alqueno C₂₋₄, de cadena lineal o ramificada,
 (4) ciano,
 (5) -C(O)CH₃,
 5 (6) -C(O)OH,
 (7) -C(O)OCH₃,
 (8) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
 (9) -NHS(O)₂R¹⁰,
 (10) -S(O)₂R¹⁰,
 10 (11) -OC(O)R¹⁰, y
 (12) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²).

En otra realización de la presente invención, Z y Z¹ conjuntamente forman:

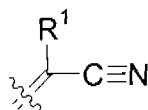


En una clase de esta realización, Z y Z¹ conjuntamente forman:

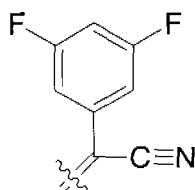


15

En otra clase de esta realización, Z y Z¹ conjuntamente forman:

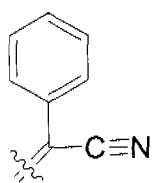


En una subclase de esta clase, Z y Z¹ conjuntamente forman:



20

En otra subclase de esta clase, Z y Z¹ conjuntamente forman:



En una realización de la presente invención, X se selecciona de:

- (1) hidroxi,
- (2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
5 sustituyentes R^b,
- (3) perfluoroalquilo C₁₋₆,
- (4) alquenilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
sustituyentes R^b,
- (5) alquinilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
10 sustituyentes R^b,
- (6) ciano,
- (7) -C(O)R¹⁰,
- (8) -C(O)OR¹⁰,
- (9) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
- (10) -N(R⁹)S(O)_nR¹⁰,
- 15 (11) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (12) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (13) -N(R¹¹)(R¹²),
- (14) -S(O)_nR¹⁰,
- 20 (15) -OR¹⁰,
- (16) -OC(O)R¹⁰, y
- (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²);

En una clase de esta realización, X se selecciona de:

- (1) hidroxi,
- 25 (2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
sustituyentes R^b,
- (3) trifluorometilo,
- (4) alquenilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
sustituyentes R^b,
- 30 (5) ciano,
- (6) -C(O)R¹⁰,

- 5
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
 - (8) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
 - (9) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$,
 - (10) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
 - (11) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
 - (12) $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
 - (13) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$,
 - (14) $-\text{OR}^{10}$,
 - (15) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, y
 - 10 (16) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$.

En una subclase de esta clase, X se selecciona de:

- (1) hidroxí,
- (2) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxí, y metoxí,
- 15 (3) trifluorometilo,
- (4) alquénilo C_{2-4} , de cadena lineal o ramificada,
- (5) ciano,
- (6) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- 20 (8) $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
- (9) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
- (10) $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{10}$,
- (11) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$,
- (12) $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
- 25 (13) $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
- (14) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$,
- (15) $-\text{OR}^{10}$,
- (16) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, y
- (17) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$.

30 En otra subclase de esta clase, X se selecciona de:

- (1) hidroxí,
- (2) metilo,
- (3) etilo,
- (4) isopropilo,
- 35 (5) t-butilo,

- | | | |
|----|------|---|
| | (6) | sec-butilo, |
| | (7) | n-butilo, |
| | (8) | hidroximetil- |
| | (9) | trifluorometilo, |
| 5 | (10) | alilo, |
| | (11) | ciano, |
| | (12) | -C(O)CH ₃ , |
| | (13) | -C(O)OH, |
| | (14) | -C(O)OCH ₃ , |
| 10 | (15) | -C(O)N(CH ₃) ₂ , |
| | (16) | -C(O)NH-CH(CH ₃) ₂ , |
| | (17) | -NHS(O) ₂ C(CH ₃) ₃ , |
| | (18) | -N(CH ₃) ₂ , |
| | (19) | -NH-CH(CH ₃) ₂ |
| 15 | (20) | -OC(O)CH ₃ , |
| | (21) | -OC(O) N(CH ₃) ₂ , y |
| | (22) | -OC(O)NH-CH(CH ₃) ₂ . |

En otra subclase de esta clase, X se selecciona de:

- | | | |
|----|------|---|
| | (1) | hidroxi, |
| 20 | (2) | metilo, |
| | (3) | etilo, |
| | (4) | isopropilo, |
| | (5) | t-butilo, |
| | (6) | sec-butilo, |
| 25 | (7) | n-butilo, |
| | (8) | hidroximetil- |
| | (9) | trifluorometilo, |
| | (10) | alilo, |
| | (11) | ciano, |
| 30 | (12) | -C(O)CH ₃ , |
| | (13) | -C(O)OH, |
| | (14) | -C(O)OCH ₃ , |
| | (15) | -C(O)N(CH ₃) ₂ , |
| | (16) | -C(O)NH-CH(CH ₃) ₂ , |
| 35 | (17) | -NHS(O) ₂ C(CH ₃) ₃ , |
| | (18) | -N(CH ₃) ₂ , |

- (19) $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
(20) $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$,
(21) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
(22) $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
5 (23) metoxi, y
(24) NH_2 .

Aún en otra subclase de esta clase, X se selecciona de:

- (1) hidroxí,
(2) metilo,
10 (3) etilo,
(4) metoxi,
(5) ciano,
(6) NH_2 ,
(7) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
15 (8) $-\text{NH}-(\text{CH}_3)_2$,
(9) $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$,
(10) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y
(11) $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Aún en otra subclase de esta clase, X se selecciona de:

- 20 (1) hidroxí,
(2) NH_2 ,
(3) metilo, y
(4) metoxi.

En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona de:

- 25 (1) arilo,
(2) heteroarilo,
(3) cicloalquilo C_{3-7} , y
(4) cicloheteroalquilo,

30 en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^c .

En una clase de esta realización, R^1 se selecciona de:

- (1) fenilo,
(2) imidazolilo,
(3) tienilo,
35 (4) piridilo,

- (5) ciclopropilo,
- (6) ciclopentilo, y
- (7) ciclohexilo.

en donde el resto R^1 está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^C .

5 En una subclase de esta clase, R^1 se selecciona de:

- (1) fenilo,
- (2) imidazolilo,
- (3) tienilo,
- (4) piridilo,

- 10
- (5) ciclopropilo,
 - (6) ciclopentilo, y
 - (7) ciclohexilo,

en donde el resto R^1 está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, ciano, SO_2CH_3 , y trifluorometilo.

15 En una subclase de esta clase, R^1 se selecciona de:

- (1) fenilo,
- (2) imidazolilo,
- (3) tienilo, y
- (4) piridilo,

20 en donde el resto R^1 está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, ciano, SO_2CH_3 , y trifluorometilo.

Aún en otra subclase de esta clase, R^1 se selecciona de:

- (1) fenilo,
- (2) 3,5-difluorofenilo,
- 25 (3) 3-clorofenilo,
- (4) 3-fluorofenilo,
- (5) 4-fluorofenilo,
- (6) 3-trifluorometilfenilo,
- (7) 3-cianofenilo,
- 30 (8) 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo,
- (9) tien-3-ilo,
- (10) tien-2-ilo,
- (11) pirid-3-ilo, y
- (12) 5-ciano-pirid-3-ilo.

35 Aún en otra subclase de esta clase, R^1 es 3,5-difluorofenilo.

En una subclase de esta clase, R^1 es:

- 5
- (1) fenilo,
 - (2) imidazolilo,
 - (3) tienilo,
 - (4) piridilo,
 - (5) triazolilo, y
 - (6) azetidinilo,

en donde el resto R^1 está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, metilo, ciano, SO_2CH_3 , SCH_3 , SCH_2CH_3 , $SCH(CH_3)_2$, NH_2 , trifluorometilo, tienilo, triazolilo, imidazolilo, y azetidinilo.

10 En otra subclase de esta clase, R^1 se selecciona de:

- 15
- (1) fenilo,
 - (2) 3,5-difluorofenilo,
 - (3) 3-clorofenilo,
 - (4) 3-fluorofenilo,
 - (5) 4-fluorofenilo,
 - (6) 3-trifluorometilfenilo,
 - (7) 3-cianofenilo,
 - (8) 1-metil-1*H*-imidazol-4-ilo,
 - (9) tien-3-ilo,
 - (10) tien-2-ilo,
 - (11) pirid-3-ilo,
 - (12) 5-ciano-pirid-3-ilo,
 - (13) 4*H*-1,2,4-triazol-4-ilo,
 - (14) 1*H*-1,2,4-triazol-4-ilo,
 - (15) 3-fluoro-5-(metiltio)fenilo,
 - (16) 3-fluoro-5-(etiltio)fenilo,
 - (17) 3-fluoro-5-(isopropiltio)fenilo,
 - (18) 3-fluoro-5-(1*H*-imidazol-1-il)fenilo,
 - (19) 3-fluoro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenilo,
 - (20) 3-fluoro-5-(azetidin-1-il)fenilo,
 - (21) 3-ciano-5-fluorofenilo,
 - (22) 3-amino-5-fluorofenilo, y
 - (23) 3-fluoro-5(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenilo.

35 En una realización de la presente invención, R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo carbonilo.

En otra realización de la presente invención, R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros.

En una clase de esta realización, R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, ó 5 miembros.

- 5 En una subclase de esta clase, R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 4 miembros.

En otra realización de la presente invención, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de:

- 10 (1) hidrógeno,
(2) alquilo C_{1-6} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b ,
(3) fluoro,
(4) hidroxilo, y
(5) perfluoroalquilo C_{1-6} , de cadena lineal o ramificada.

- 15 En una clase de esta realización, R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de:

- (1) hidrógeno,
(2) metilo,
(3) fluoro,
20 (4) hidroxilo, y
(5) trifluorometilo.

En una subclase de esta clase, R^2 se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
(2) metilo, e
25 (3) hidroxilo, y

R^3 se selecciona de:

- (1) metilo, y
(2) hidroxilo.

En otra subclase, R^2 se selecciona de:

- 30 (1) hidrógeno,
(2) fluoro,
(3) metilo, e
(4) hidroxilo, y

R^3 se selecciona de metilo, e hidroxilo.

- 35 En otra subclase de la presente invención, R^2 y R^3 son cada fluoro.

En una realización de la presente invención, R^9 se selecciona de: hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y alqueno C_{2-6} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

En una clase de esta realización, R^9 se selecciona de: hidrógeno, y alquilo C_{1-6} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres átomos de halógeno.

En una subclase de esta clase, R^9 se selecciona de: hidrógeno, alquilo C_{1-6} , de cadena lineal o ramificada, y trifluorometilo.

En otra subclase de esta clase, R^9 se selecciona de: hidrógeno y metilo.

En una realización de la presente invención, R^{10} se selecciona de:

- (1) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a ,
- (2) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a ,
- (3) arilalquilo C_{1-4} , en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido en uno, dos o tres átomos de carbono con uno a tres sustituyentes R^a , y en el que el grupo arilo está sustituido con uno a tres sustituyentes R^b , y
- (4) $-CF_3$.

En una clase de esta realización, R^{10} se selecciona de:

- (1) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a ,
- (2) fenilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a ,
- (3) bencilo, en el que el grupo fenilo está sustituido con uno a tres sustituyentes R^a , y
- (4) $-CF_3$.

En una subclase de esta clase, R^{10} se selecciona de:

- (1) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada,
- (2) fenilo, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^a , y
- (3) $-CF_3$.

En una realización de la presente invención, R^{11} y R^{12} junto con el(los) átomo(s) al(a los) que está(n) unido(s) forma(n) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y N- R^9 .

En una clase de esta realización, R^{11} y R^{12} junto con el(los) átomo(s) al(a los) que está(n) unido(s) forma(n) un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

En otra realización de la presente invención, R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C_{1-8} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a ,

- (3) alqueno C₂₋₈, de cadena lineal o ramificada,
(4) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(5) cicloalquilo C₃₋₇, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
5 (6) cicloalquil-alquilo C₁₋₆, en la que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
(7) cicloheteroalquilo,
(8) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
(9) heteroarilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
10 (10) arilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es cadena lineal o ramificada, y
(11) heteroarilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada.
En una clase de esta realización, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de:
(1) hidrógeno,
15 (2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de R^a,
(3) alqueno C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
(4) trifluorometilo,
(5) cicloalquilo C₃₋₇, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
20 (6) cicloalquil-metilo,
(7) cicloheteroalquilo,
(8) fenilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
(9) piridilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
25 (10) bencilo, y
(11) piridilmetilo.
En una subclase de esta clase, R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de:
30 (1) hidrógeno,
(2) alquilo C₁₋₄, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de R^a,
(3) trifluorometilo,
(4) fenilo,
35 (5) piridilo, y

- (6) bencilo.

En una subclase de esta clase, R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de:

- 5 (1) hidrógeno,
(2) metilo, y
(3) isopropilo.

En una realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente de:

- 10 (1) halógeno,
(2) $N(R^e)(R^f)$,
(3) carboxi,
(4) alquilo C1-4,
(5) alcoxi C1-4,
(6) arilo,
(7) arilalquilo C1-4,
15 (8) hidroxilo,
(9) CF_3 ,
(10) $-OC(O)alquilo$ C1-4, y
(11) ariloxi,

en los que alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada.

- 20 En una clase de esta realización, cada R^a se selecciona independientemente de:

- (1) cloro,
(2) fluoro,
(3) NH_2 ,
(4) carboxi,
25 (5) metilo,
(6) etilo,
(7) isopropilo,
(8) n-propilo,
(9) n-butilo,
30 (10) t-butilo,
(11) sec-butilo,
(12) metoxi,
(13) fenil,
(14) bencilo,
35 (15) hidroxilo,
(16) CF_3 ,

(17) $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, y

(18) fenoxi.

En una subclase de esta clase, cada R^a se selecciona independientemente de:

- 5
- (1) fluoro,
 - (2) cloro,
 - (3) metilo,
 - (4) metoxi,
 - (5) hidroxilo, y
 - (6) CF_3 .

10 En otra realización de la presente invención, cada R^b se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) $-\text{OR}^{10}$,
- (3) $-\text{CF}_3$,
- (4) arilo,
- 15 (5) heteroarilo,
- (6) ciano,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
- (9) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$,
- 20 (10) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$,
- (11) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
- (12) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
- (13) $-\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$,
- (14) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$,
- 25 (15) $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$,
- (16) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$,
- (17) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$,
- (18) $-\text{NO}_2$,
- (19) cicloalquilo C_{3-7} , y
- 30 (20) cicloheteroalquilo;

en los que cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d .

En una clase de esta realización, cada R^b se selecciona independientemente de:

- 35
- (1) halógeno,
 - (2) hidroxilo,

- (3) metioxi,
(4) $-\text{CF}_3$,
(5) fenilo,
(6) ciano,
5 (7) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
(8) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
(9) $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
(10) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
(11) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$,
10 (12) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
(13) $-\text{NH}_2$,
(14) $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
(15) $-\text{S}(\text{O})_2\text{H}$,
(16) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$,
15 (17) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
(18) $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
(19) $-\text{NO}_2$,
(20) ciclopropilo, y
(21) ciclohexilo,
20 en los que cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionados independientemente de R^d .

En una subclase de esta clase, cada R^b se selecciona independientemente de:

- (1) fluoro,
(2) cloro,
25 (3) hidroxilo,
(4) metioxi,
(5) $-\text{CF}_3$,
(6) fenilo,
(7) ciano,
30 (8) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
(9) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
(10) $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
(11) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
(12) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$,
35 (13) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
(14) $-\text{NH}_2$,

- (15) $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,
- (16) $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y
- (17) $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

en los que cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes

5 seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d .

En otra subclase de esta clase, cada R^b se selecciona independientemente de:

- (1) fluoro,
- (2) cloro,
- (3) hidroxilo,
- 10 (4) metoxi,
- (5) $-\text{CF}_3$,
- (6) ciano,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$,
- (8) $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- 15 (9) $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$,
- (10) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
- (11) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, y
- (12) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

en los que cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes

20 seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d .

En una realización de la presente invención, cada R^c se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) $-\text{OR}^{10}$,
- 25 (3) $-\text{CF}_3$,
- (4) arilo,
- (5) heteroarilo,
- (6) ciano,
- (7) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
- 30 (8) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
- (9) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,
- (10) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$,
- (11) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
- (12) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
- 35 (13) $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$,

- 5 (14) $-S(O)_nR^{10}$,
 (15) $-S(O)_2OR^{10}$,
 (16) $-OC(O)R^{10}$,
 (17) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$,
 (18) $-NO_2$,
 (19) cicloalquilo C₃₋₇,
 (20) cicloheteroalquilo;
 (21) alquilo C₁₋₆,
 (22) alquenilo C₂₋₆,
 10 (23) alquinilo C₂₋₆, y
 (24) aril-alquilo C₁₋₆;

en los que alquilo, alquenilo, alquinilo son de cadena lineal o ramificada; alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d .

- 15 En una clase de esta realización, cada R^c se selecciona independientemente de:
- (1) halógeno,
 (2) $-OH$,
 (3) $-OCH_3$,
 (4) $-CF_3$,
 20 (5) fenilo,
 (6) piridilo,
 (7) ciano,
 (8) $-C(O)CH_3$,
 (9) $-C(O)OR^{10}$,
 25 (10) $-C(O)NH_2$,
 (11) $-N(H)S(O)_2R^{10}$,
 (12) $-NHC(O)R^{10}$,
 (13) $-NHC(O)OR^{10}$,
 (14) $-N(CH_3)_2$,
 30 (15) NH_2 ,
 (16) $-S(O)_2R^{10}$,
 (17) $-OC(O)CH_3$,
 (18) $-OC(O)N(CH_3)_2$,
 (19) $-OC(O)NH-CH(CH_3)_2$,
 35 (20) $-NO_2$,

- (21) ciclopropilo,
- (22) metilo,
- (23) alqueno C₂₋₆, y
- (24) bencilo;

5 en los que alquilo, alqueno, alquino son de cadena lineal o ramificada; alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a dos sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d.

En una subclase de esta clase, cada R^c se selecciona independientemente de:

- 10 (1) halógeno,
- (2) -OH,
- (3) -OCH₃,
- (4) -CF₃,
- (5) ciano, y
- (6) -S(O)₂R¹⁰.

15 En otra clase de esta realización, cada R^c se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) -OH,
- (3) -OCH₃,
- (4) -CF₃,
- 20 (5) fenilo,
- (6) piridilo,
- (7) triazolilo,
- (8) azetidino,
- (9) imidazolilo,
- 25 (10) tienilo,
- (11) ciano,
- (12) -C(O)CH₃,
- (13) -C(O)OR¹⁰,
- (14) -C(O)NH₂,
- 30 (15) -NHS(O)₂R¹⁰,
- (16) -NHC(O)R¹⁰,
- (17) -NHC(O)OR¹⁰,
- (18) -N(CH₃)₂,
- (19) NH₂,
- 35 (20) SR¹⁰,
- (21) -S(O)₂R¹⁰,

- (22) -OC(O)CH₃,
(23) -OC(O)N(CH₃)₂,
(24) -OC(O)NH-CH(CH₃)₂,
(25) -NO₂,
5 (26) ciclopropilo,
(27) metilo,
(28) alqueno C₂₋₆, y
(29) bencilo;

10 en los que alquilo, alqueno, son de cadena lineal o ramificada; alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de R^d.

En una subclase de esta clase, cada R^c se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
(2) -OH,
15 (3) -OCH₃,
(4) -CF₃,
(5) ciano,
(6) -S(O)₂R¹⁰,
(7) triazolilo
20 (8) azetidino,
(9) imidazolilo,
(10) SCH₃,
(11) SCH₂CH₃,
(12) SCH(CH₃)₂, y
25 (13) NH₂.

En una realización de la presente invención, cada R^d se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
(2) -NR¹¹R¹²
(3) alquilo C₁₋₄,
30 (4) alcoxi C₁₋₄,
(5) arilo,
(6) arilalquilo C₁₋₄,
(7) hidroxilo,
(8) CF₃,
35 (9) -OCF₃,

- 5
- (10) $-C(O)R^{10}$,
 - (11) $-CO_2R^{10}$,
 - (12) $-C(O)NR^{11}R^{12}$,
 - (13) $-OC(O)\text{alquilo } C_{1-4}$,
 - (14) $-NR^9C(O)R^{10}$,
 - (15) $-OC(O)NR^{11}R^{12}$,
 - (16) $-NR^9C(O)OR^{10}$,
 - (17) $-NR^9C(O)NR^{11}R^{12}$,
 - (18) $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, y
- 10
- (19) ariloxi,

en los que alquilo es de cadena lineal o ramificada.

En una clase de esta realización de la presente invención, cada R^d se selecciona independientemente de:

- 15
- (1) halógeno,
 - (2) $-NH_2$,
 - (3) metilo,
 - (4) metoxi,
 - (5) fenilo,
 - (6) bencilo,
- 20
- (7) hidroxilo,
 - (8) CF_3 ,
 - (9) $-OCF_3$,
 - (10) $-C(O)CH_3$,
 - (11) $-CO_2H$,
- 25
- (12) $-CO_2CH_3$,
 - (13) $-C(O)NH_2$,
 - (14) $-OC(O)CH_3$,
 - (15) $-NHC(O)CH_3$,
 - (16) $-OC(O)N(CH_3)_2$,
- 30
- (17) $-NHC(O)OCH_3$,
 - (18) $-NHC(O)N(CH_3)_2$,
 - (19) $-OC(O)N(CH_3)_2$, y
 - (20) feniloxi

35 de: En una subclase de esta clase de la presente invención, cada R^d se selecciona independientemente

- 5
- (1) halógeno,
 - (2) metilo,
 - (3) metoxi,
 - (4) hidroxilo,
 - (5) CF₃, y
 - (6) -OCF₃.

En una realización de la presente invención, R^e y R^f junto con el(los) átomo(s) al(a los) que está(n) unido(s) forma(n) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y N-R⁹.

- 10
- En una clase de esta realización, R^e y R^f junto con el(los) átomo(s) al(a los) que está(n) unido(s) forma(n) un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

En otra realización de la presente invención, R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de:

- 15
- (1) hidrógeno
 - (2) alquilo C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆,
 - (3) alqueno C₂₋₈, de cadena lineal o ramificada,
 - (4) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
 - (5) alquil C₁₋₈-carbonil-, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido sobre un
 - 20 átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆,
 - (6) alquil C₁₋₈ carbonilo-, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆,
 - 25 (7) cicloalquilo C₃₋₇,
 - (8) cicloalquil-alquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
 - (9) cicloheteroalquilo,
 - (10) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarbonilo,
 - 30 (11) arilcarbonil-, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarbonilo,
 - (12) arilcarbonilo-, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres
 - 35 sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarbonilo,

- 5 (13) heteroarilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarboniloxi,
(14) arilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, y
(15) heteroarilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,

En una clase de esta realización, R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de:

- 10 (1) hidrógeno
(2) alquilo C₁₋₄, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y metoxi,
(3) alilo,
(4) trifluorometilo,
(5) alquil C₁₋₄-carbonil-, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, y metoxi,
15 (6) metilcarboniloxi-,
(7) ciclopropilo,
(8) ciclohexilo,
(9) fenilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo, y metilcarboniloxi,
20 (10) fenilcarbonil-, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo, y metilcarboniloxi,
(11) arilcarboniloxi-, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo, y metilcarboniloxi,
25 (12) piridilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo, y metilcarboniloxi, y
(13) bencilo.

30 En una clase de esta realización, R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de:

- (1) hidrógeno
(2) metilo,
(3) alilo, y
(4) trifluorometilo.

35 En una realización de la presente invención, cuando X' es hidroxilo, -NR⁹C(O)R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²), o OR¹⁰, entonces R² y R³ no son:

(1) hidrógeno, ni

(2) forman un grupo carbonilo junto con el carbono al cual están unidos.

En otra realización de la presente invención, cuando X' es hidroxí, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-NR^9C(O)OR^{10}$, $-N(R^{11})(R^{12})$, u OR^{10} , entonces R^2 y R^3 no son:

5 (1) hidrógeno, ni

(2) forman un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono al cual están unidos.

"Alquilo", así como también otros grupos que tienen el prefijo "alc", tal como alcoxi, alcanóilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec- y terc-
10 butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

"Alquenilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un enlace doble carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares.

15 "Alquinilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un enlace triple carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificados o combinaciones de las mismas. Ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares.

"Cicloalquilo" significa anillos carbocíclicos mono- o bicíclicos o puenteados saturados, que tienen cada uno de 3 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 20 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, y similares.

"Ariilo" significa anillos aromáticos mono- o bicíclicos que contienen sólo átomos de carbono. Ejemplos de ariilo incluyen fenilo, naftilo y similares.

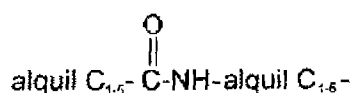
"Heteroarilo" significa un anillo aromático mono- o bicíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, conteniendo cada anillo de 5 a 6 átomos. Ejemplos de heteroarilo
25 incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, oxazolidinilo, y similares. El anillo heteroarilo puede estar sustituido en uno o más átomos de carbono. En una realización de la presente invención, heteroarilo
30 es piridinilo, imidazolilo y tienilo.

"Cicloheteroalquilo" significa anillos mono- o bicíclicos o puenteados saturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, presentando cada uno de dichos anillos de 3 a 10 átomos en los que el punto de unión puede ser carbono o nitrógeno. Ejemplos de "cicloheteroalquilo" incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, piranilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, 35 dioxanilo, oxanilo, azetidínilo, perhidroazepínilo, tetrahidrofuranilo, 1-tia-4-aza-ciclohexano (tiomorfolinilo), hexahidrotienopiridinilo, tienopiridinilo, azacicloheptilo, y similares. El término

también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que son no aromáticos, tal como 2- ó 4-piridonas unidas mediante el nitrógeno o (1H, 3H)-pirimidin-2,4-dionas N-sustituidas (uracilos N-sustituidos). El anillo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en los carbonos del anillo y/o los nitrógenos del anillo. "Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 5 Cuando se presenta cualquier variable (por ejemplo, R¹, R^d, etc.) más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I, su definición en cada aparición depende de su definición en cada una de las otras apariciones. También se pueden permitir combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables.

- 10 Con la nomenclatura convencional usada en toda esta descripción, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquil C₁₋₅ carbonilaminoalquilo C₁₋₆ es equivalente a:



- 15 En la elección de los compuestos de la presente invención, un especialista en la técnica reconocerá que se han de elegir los distintos sustituyentes, es decir R¹, R², etc., en conformidad con principios bien conocidos de la conectividad y estabilidad de estructura química.

- 20 Se ha de considerar que el término "sustituido" incluye grados múltiples de sustitución para un sustituyente mencionado. Cuando se describen o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido se puede sustituir independientemente por uno o más de los restos sustituyentes descritos o reivindicados, simplemente o en conjunto. Por sustituido independientemente se entiende que los sustituyentes (dos o más) puede ser los mismos o diferentes.

- Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención se entiende que comprende tales formas isoméricas de los compuestos de fórmula I.

- 25 Algunos de los compuestos descritos en esta invención contienen enlaces dobles olefinicos, y a menos que se especifique de otra forma, se entiende que incluyen ambos isómeros geométricos E y Z.

- 30 Los tautómeros se definen como compuestos que sufren desplazamientos de protón rápidos de un átomo del compuesto a otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en esta invención pueden existir como tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Tal ejemplo puede ser una cetona y su forma enólica conocidas como tautómeros ceto-enólicos. Los tautómeros individuales así como también mezclas de los mismos están comprendidos en los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se pueden separar en pares diastereoisoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo, MeOH o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros así obtenidos se puede separar en estereoisómeros individuales mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de una amina ópticamente activa como un agente de resolución o en una columna de HPLC quirál.

De forma alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula general I mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida.

Además, algunas de las formas cristalinas para compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Tales disolventes están comprendidos dentro del alcance de esta invención.

Por lo general es preferible administrar compuestos de la presente invención como formulaciones enantioméricamente puras. Las mezclas racémicas se pueden separar en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de un número de procedimientos convencionales. Estos incluyen cromatografía quirál, derivatización con un agente auxiliar quirál seguido de separación por cromatografía o cristalización, y cristalización fraccionada de sales diastereoméricas.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren de forma particular las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye además todas las sales aceptables tales como acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrato, edetato cálcico, metilsulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tannato, clorhidrato, tartrato,

hidroxinaftoato, teocato, yoduro, tosilato, isotionato, trietioyoduro, lactato, panoato, valerato, y similares que se pueden usar como una forma de dosificación para la modificación de las características de solubilidad o hidrólisis o se pueden usar en formulaciones de liberación sostenida o de profármaco.

Se entenderá que, tal como se usa en esta invención, las referencias a los compuestos de fórmula I se entienden que también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor CB1. En particular, los compuestos de fórmula estructural I son antagonistas o agonistas inversos del receptor CB1.

Un "agonista" es un compuesto (hormona, neurotransmisor o compuesto sintético) que se une a un receptor e imita los efectos del compuesto regulatorio endógeno, tal como contracción, relajación, secreción, cambio en la actividad del enzima, etc. Un "antagonista" es un compuesto, exento de actividad regulatoria intrínseca, que produce efectos mediante la interferencia con la unión del agonista endógeno o inhibición de la acción de un agonista. Un "agonista inverso" es un compuesto que actúa sobre un receptor pero produce el efecto contrario al producido por el agonista del receptor en cuestión.

Los compuestos de esta invención son moduladores del receptor CB1 y como tales son útiles como fármacos que actúan centralmente en el tratamiento de psicosis, faltas de memoria, trastornos cognitivos, migraña, neuropatía, trastornos neuro-inflamatorios que incluyen esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre y las secuelas inflamatorias de encefalitis vírica, accidentes vasculares cerebrales, y trauma encefálico, trastornos de ansiedad, estrés, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos del movimiento y esquizofrenia. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias, en particular opiáceos, alcohol, marihuana y nicotina. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de la obesidad o trastornos de la alimentación asociados con ingestión de alimentos excesiva y complicaciones asociadas con la misma, incluyendo hipertrofia ventricular izquierda, así como también tratamiento o prevención de la obesidad en otras especies de mamíferos, incluyendo caninos y felinos. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de estreñimiento y pseudo-obstrucción intestinal crónica. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de cirrosis del hígado. Los compuestos son también útiles para el tratamiento del asma.

Los términos "administración de" y o "administrar un" compuestos se deberían entender que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

La administración del compuesto de fórmula estructural I con el fin de practicar los presentes procedimientos de terapia se lleva a cabo mediante la administración de una cantidad efectiva del compuesto de fórmula estructural I al paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se determina mediante el uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad efectiva de un compuesto individual se determina, en el análisis final, por parte del facultativo o veterinario encargado del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta que se trate, la gravedad de la enfermedad y

otras enfermedades o afecciones que sufra el paciente, de la ruta elegida de administración, otros fármacos y tratamientos que es paciente pueda requerir de forma concomitante y otros factores a juicio del facultativo.

- La utilidad de los presentes compuestos en estas enfermedades o trastornos se puede demostrar en modelos de enfermedad animal que se han descrito en la bibliografía. Los siguientes son ejemplos de tales modelos de enfermedad animal: a) eliminación de ingestión de alimentos y pérdida de peso resultante en ratas (Life Sciences 1998, 63, 113-117); b) reducción de ingestión de alimentos dulces en marmotas (Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181); c) reducción de ingestión de sacarosa y etanol en ratones (Psychopharm. 1997, 132, 104-106); d) mayor actividad motora y acondicionamiento al lugar en ratas (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30); e) actividad locomotora espontánea en ratones (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); f) reducción en auto-administración de opiáceos en ratones (Sci. 1999, 283, 401-404); g) hipercapacidad de respuesta bronquial en oveja y cobaya como modelos para las distintas fases del asma (por ejemplo, véase W. M. Abraham y col., "α4-Integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep." J. Clin. Invest. 93, 776 (1993) y A. A. Y. Milne y P. P. Piper, "Role of VLA-4 integrin in leucocyte recruitment and bronchial hyperresponsiveness in the guinea-pig." Eur. J. Pharmacol., 282, 243 (1995)); h) mediación del estado vasodilatado en cirrosis de hígado avanzada inducida por tetracloruro de carbono (Nature Medicine, 2001, 7 (7), 827-832); i) estreñimiento inducido por amitriptilina en monos cinomolgus es beneficioso para la evaluación de laxantes (Biol. Pharm. Bulletin (Japón), 2000, 23(5), 657-9); j) neuropatología de pseudo-obstrucción intestinal crónica pediátrica y modelos animales relacionados con la neuropatología de pseudo-obstrucción intestinal crónica pediátrica (Journal of Pathology (Inglaterra), 2001, 194 (3), 277-88).

- La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la afección que se trata y con el compuesto determinado de fórmula I y su ruta de administración. Variará también de acuerdo con la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y lo más preferiblemente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis única o divididas. Por otro lado en algunos casos puede ser necesario el uso de dosificaciones fuera de estos límites.

- Para uso cuando se use una composición para administración por vía intravenosa, un intervalo de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg en una realización de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg, y en otra realización de 0,1 mg a 10 mg de un compuesto de fórmula I por kg de peso corporal por día.

- En el caso que se use una composición por vía oral, un intervalo de dosificación adecuado es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de fórmula I por

día. En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en la forma de comprimidos que contienen de 0,01 a 1.000 mg, preferiblemente de 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 750 o 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se trata.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica, se pretende que incluya un producto que comprenda el(los) ingrediente(s) activo(s), y el(los) ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada mediante mezcla de un compuesto de fórmula I, ingrediente(s) activo(s) adicional(es), y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se puede usar cualquier ruta adecuada de administración para proporcionar a un mamífero, en particular a un humano o animal de compañía tal como un perro o gato, una dosificación efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden usar por vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula I como un ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pueden contener también un vehículo farmacéuticamente aceptable y de forma opcional otros ingredientes terapéuticos. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el receptor de los mismos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración por vía oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación por aerosol) o nasal, si bien la mayoría de las rutas adecuadas en cualquier caso dado dependerán de la naturaleza y gravedad de las afecciones que se tratan y de la naturaleza del ingrediente activo. Estos se pueden presentar de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se liberan de forma conveniente en la forma de una presentación para pulverización en aerosol desde envases presurizados o nebulizadores. Los compuestos se pueden liberar también como polvos que se pueden formular y la composición de polvo se puede inhalar con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. Los sistemas de liberación preferidos para inhalación son aerosoles para inhalación de dosis medida

(MDI), que se pueden formular como una suspensión o solución de un compuesto de fórmula I en propelentes adecuados, tales como fluorocarbonos o hidrocarburos y aerosol para inhalación de polvo (DPI), que se pueden formular como un polvo seco de un compuesto de fórmula I con o sin excipientes adicionales.

- 5 Formulaciones para vía tópica adecuadas de un compuesto de fórmula I incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, soluciones, ungüentos, geles, lociones, polvos para espolvorear, y similares. Las composiciones farmacéuticas para vía tópica que contienen los compuestos de la presente invención incluyen por lo común de aproximadamente 0,005% a 5% en peso del compuesto activo en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Parches de piel por vía transdérmica útiles para
- 10 administración de los compuestos de la presente invención incluyen aquellos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Para ser administrada en la forma de un sistema de liberación por vía transdérmica, la administración de dosificación será, por supuesto, más bien continua que intermitente en todo el régimen de dosificación.

- En la práctica, los compuestos de fórmula I se pueden combinar como el ingrediente activo en
- 15 mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, por vía oral o parenteral (incluyendo por vía intravenosa). En la preparación de las composiciones para forma de dosificación por vía oral, se pueden usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites,
- 20 alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas para vía oral, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas para vía
- 25 oral tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, siendo preferidas las preparaciones para vía oral sólidas frente a las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación por vía oral más ventajosa en cuyo caso se usan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas.

- Además de las formas de dosificación comunes descritas anteriormente, los compuestos de
- 30 fórmula I se pueden administrar también mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de liberación tales como aquellos descritos en la patente de Estados Unidos números 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3,630,200 y 4.008.719.

- Se pueden presentar composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración por vía oral como unidades discretas tales como cápsulas (que incluyen formulaciones de
- 35 liberación temporizada y liberación sostenida), píldoras, sellos, polvos, gránulos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos o

como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión aceite en agua o una emulsión agua en aceite, incluyendo elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes y emulsiones. Tales composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia pero todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar a asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mediante mezcla uniforme e íntima del ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, en caso necesario, conformar el producto en la presentación deseada. Por ejemplo, se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeo, de forma opcional con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos prensados mediante prensado en una máquina adecuada, del ingrediente activo, en una forma que fluye libremente tal como polvo o gránulos, de forma opcional mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. De forma deseable, cada comprimido, sello, o cápsula contiene de aproximadamente 0,01 a 1.000 mg, de forma particular 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 3, 5, 6, 10, 15, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225, 250, 500, 750 y 1.000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se trata.

Medios adecuados adicionales de administración de los compuestos de la presente invención incluyen inyección, bolo para vía intravenosa o infusión, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular y tópica, con o sin oclusión.

Es ejemplo de la invención una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También es ejemplo de la invención una composición farmacéutica preparada mediante combinación de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la combinación de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosis se puede administrar en una dosis diaria única o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diarias. Además, basado en las propiedades del compuesto individual seleccionado para administración, la dosis se puede administrar menos frecuentemente, por ejemplo, semanalmente, dos veces a la semana, mensualmente etc. La dosificación unitaria, por supuesto, será correspondientemente mayor para la administración menos frecuente.

Cuando se administra por rutas intranasales, rutas transdérmicas, mediante supositorios por vía rectal o vaginal, o a través de una solución intravenosa continua, la administración de dosificación será, por supuesto, más bien continua que intermitente en todo el régimen de dosificación.

Lo siguiente son ejemplos de formas de dosificación farmacéutica para los compuestos de fórmula I:

<u>Suspensión inyectable (I.M.)</u>		<u>mg/ml</u>	<u>Comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
Compuesto de fórmula I10			Compuesto de fórmula I	25
5	Metilcelulosa	5,0	Celulosa microcristalina	415
	Tween 80	0,5	Povidona	14,0
	Alcohol bencílico	9,0	Almidón pregelatinizado	43,5
	Cloruro de benzalconio	1,0	Estearato de magnesio	2,5
	Agua para inyección hasta un volumen total de 1 ml			500
10	<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>	<u>Aerosol</u>	<u>Por recipiente</u>
	Compuesto de fórmula I25		Compuesto de fórmula I	24 mg
	Polvo de lactosa	573,5	Lecitina, NF Líquido Conc,	1,2 mg
	Estearato de magnesio	1,5	Triclorofluorometano, NF	4,025 g
15		600	Diclorodifluorometano, NF	12,15 g

Los compuestos de fórmula I se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevenición/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula I son útiles. Tales fármacos se pueden administrar, mediante una ruta y en una cantidad comúnmente usada para los mismos, de forma contemporánea o secuencial con un compuesto de fórmula I. Cuando se usa un compuesto de fórmula I de forma contemporánea con uno o mas de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de fórmula I. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto de fórmula I. Ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto de fórmula I incluyen, pero sin limitarse a estos: agentes antipsicóticos, agentes de mejora de la cognición, agentes anti-migraña, agentes anti-asmáticos, agentes antiinflamatorios, ansiolíticos, agentes anti-parkinson, anti-epilépticos, agentes anorécticos, inhibidores de recaptación de la serotonina, otros agentes anti-obesidad, así como también agentes antidiabéticos, agentes de reducción de lípidos, y agentes antihipertensivos que se pueden administrar de forma separada o en las mismas composiciones farmacéuticas.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por el modulador del receptor CB1, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento o en riesgo de desarrollo de una enfermedad mediada por el modulador del receptor CB1 de una cantidad de un modulador del receptor CB1 y una cantidad de uno o más ingredientes activos, tal que aportan conjuntamente alivio efectivo.

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un modulador del receptor CB1 y uno o más ingredientes activos, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Por tanto, de acuerdo con un aspecto más de la presente invención se proporciona el uso de un modulador del receptor CB1 y uno o más ingredientes activos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por modulador del receptor CB1. En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona por tanto un producto que comprende un modulador del receptor CB1 y uno o más ingredientes activos como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento o prevención de enfermedad
10 mediada por modulador del receptor CB1. Tal preparación combinada puede estar, por ejemplo, en la forma de un envase doble.

Se apreciará que para el tratamiento o prevención de trastornos de la alimentación, que incluyen obesidad, bulimia nerviosa y trastornos de la alimentación compulsiva, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes anorécticos.

15 La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de trastornos de la alimentación, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de un agente anoréctico, tal que aportan conjuntamente alivio efectivo.

Agentes anorécticos adecuados para uso en combinación con un compuesto de la presente
20 invención incluyen, pero sin limitarse a estos, aminorex, amfecloral, anfetamina, benzofetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropiona, difemetoxidina, *N*-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfepramona, metanfetamina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina,
25 fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una clase particularmente adecuada de agente anoréctico son los derivados de anfetamina halogenados, incluyendo clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Derivados de anfetamina halogenados particularmente preferidos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fenfluramina y dexfenfluramina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de la obesidad, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento
35 de una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de otro agente útil en el

tratamiento de la obesidad y afecciones relacionadas con la obesidad, tal que aportan conjuntamente alivio efectivo.

Agentes adecuados para uso en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, pero sin limitarse a estos:

- 5 (a) agentes anti-diabéticos tales como (1) agonistas de PPAR γ tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona; rosiglitazona; troglitazona; BRL49653; CLX-0921; 5-BTSD, y GW-0207, LG-100641, y LY-300512, y similares y compuestos descritos en los documentos WO97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, 97/27847, 03/000685, 03/027112, 03/035602, 03/048130, 03/055867, y similares; (2) biguanidas tales como
- 10 buformina; metformina; y fenformina, y similares; (3) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), tales como ISIS 113715, y aquellos descritos en los documentos WO 03/032916, WO 03/032982, WO 03/041729, WO 03/055883; (4) sulfonilureas tales como acetohexamida; cloropropamida; diabinesa; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisulamida; tolazamida; y tolbutamida, y similares; (5) meglitinidas tales como repaglinida, y
- 15 nateglinida, y similares; (6) inhibidores de alfa glucosidohidrolasa tales como acarbosa; adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradimicina-Q; salbostatina; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; y MOR 14, y similares; (7) inhibidores de alfa-amilasa tales como tendamistato, trestatina, y Al-3688, y similares; (8) segregadores de insulina tales como linoglririda; y A-4166, y similares; (9) inhibidores de oxidación de ácido graso, tales como clomoxir, y etomoxir, y similares; (10) antagonistas
- 20 A2, tales como midaglizol; isaglidol; deriglidol; idazoxán; earoxán; y fluparoxán, y similares; (11) insulina o miméticos insulina, tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, suspensión de insulina cinc (lente y ultralente); insulina Lys-Pro, GLP-1 (73-7) (insulintropina); y GLP-1 (7-36)-NH₂, y similares; (12) no tiazolidindionas tales como JT-501, y farglitazar (GW-2570/GI-262579), y similares; (13) agonistas de PPAR α/γ duales tales como BVT-142,
- 25 CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767, SB 219994, muraglitazar y reglitazar (JTT-501) y aquellos descritos en los documentos WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 99/38850, WO 00/23415, WO 00/23417, WO 00/23445, WO 00/50414, WO 01/00579, WO 01/79150, WO 02/062799, WO 03/004458, WO 03/016265, WO 03/018010, WO 03/033481, WO 03/033450, WO 03/033453, WO 03/043985, WO 03/053976; y (14) otros fármacos de
- 30 sensibilización a la insulina; (15) agonistas del receptor VPAC2; (16) moduladores de GLK, tales como aquellos descritos en el documento WO 03/015774; (17) moduladores retinoides tales como aquellos descritos en el documento WO 03/000249; (18) inhibidores de GSK 3 β /GSK 3 tales como 4-[2-(2-bromofenil)-4-(4-fluorofenil-1H-imidazol-5-il)]piridina y aquellos compuestos descritos en los documentos WO 03/024447, WO 03/037869, WO 03/037877, WO 03/037891, WO 03/068773, EP
- 35 1295884, EP 1295885, y similares; (19) inhibidores de glicogenfosforilasa (HGLPa), tales como aquellos

- descritos en el documento WO 03/037864; (20) promotores del consumo de ATP tales como aquellos descritos en el documento WO 03/007990; (21) inhibidores de TRB3, (22) ligandos del receptor vaniloide tales como aquellos descritos en el documento WO 03/049702, (23) agentes hipoglucémicos tales como aquellos descritos en los documentos WO 03/015781, WO 03/040114, (24) inhibidores de la glicogensintasa quinasa 3 tales como aquellos descritos en el documento WO 03/035663, (25) y agentes tales como los descritos en los documentos WO 99/51225 y US 20030134890; y WO 01/24786, WO 03/059870; (26) proteína-1 de unión al ADN responsable de la insulina (IRDBP-1) como se describe en el documento WO 03/057827, y similares; (27) antagonistas de la adenosina A2 tal como aquellos descritos en los documentos WO 03/035639, WO 03/035640, y similares; y
- (b) agentes de reducción de lípidos tales como (1) secuestrantes del ácido biliar tales como, colestiramina, colesevelem, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrán reticulado; Colestid®; LoCholest®; y Questran®, y similares; (2) inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina, y ZD-4522, y similares y los compuestos descritos en el documento WO 03/033481; (3) inhibidores de la HMG-CoA sintasa; (4) inhibidores de la absorción del colesterol tales como ésteres de estanol, beta-sitosterol, glicósidos de esteroles tales como tiquesida; y azetidinonas tales como ezetimibe, y similares; (5) inhibidores del coenzima A - colesterol acil transferasa (ACAT) tales como avasimibe, eflucimibe, KY505, SMP 797, y similares; (6) inhibidores de CETP tales como JTT 705, torcetrapib, CP 532,632, BAY63-2149, SC 591, SC 795, y similares; (7) inhibidores de escualensintetasa; (8) anti-oxidantes tales como probucol, y similares; (9) agonistas de PPAR α tales como beclofibrato, benzaifibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabeno, y gemfibrozilo, GW 7647, BM 170744, LY518674; y otros derivados del ácido fibríco, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®, y aquellos descritos en los documentos WO 03033456, WO 03/033481, WO 03/043997, WO 03/048116, WO 03/053974, WO 03/059864, WO 03/05875, y similares; (10) moduladores del receptor FXR tales como GW 4064, SR 103912, y similares; (11) moduladores del receptor LXR tales como GW 3965, T9013137, y XTCO179628, y aquellos descritos en los documentos US 20030125357, WO 03/045382, WO 03/053352, WO 03/059874, y similares; (12) inhibidores de la síntesis de lipoproteína tales como niacina; (13) inhibidores del sistema de la renina angiotensina; (14) agonistas parciales de PPAR δ , tales como los descritos en el documento WO 03/024395; (15) inhibidores de reabsorción del ácido biliar, tales como BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706, y similares; (16) agonistas de PPAR δ tales como GW 501516, y GW 590735, y similares, tales como aquellos descritos en los documentos WO97/28149, WO 01/79197, WO 02/14291, WO 02/46154, WO 02/46176, WO 02/076957, WO 03/016291, WO 03/033493; (17) inhibidores de la síntesis de triglicéridos; (18) inhibidores del transporte de triglicérido microsomal (MTTP), tales como inplitapida, LAB687, y CP346086, y similares; (19) moduladores de la transcripción; (20) inhibidores del escualeno epoxidasa; (21) inductores del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL); (22) inhibidores de agregación de las

- plaquetas; (23) inhibidores de 5-LO o FLAP; y (24) agonistas del receptor de la niacina; (25) moduladores de PPAR tales como aquellos descritos en los documentos WO 99/07357, WO 99/11255, WO 99/12534, WO 99/15520, WO 99/46232, WO 00/12491, WO 00/23442, WO 00/236331, WO 00/236332, WO 00/218355, WO 00/238553, WO 01/25181, WO 01/79150, WO 02/79162, WO 02/100403, WO 02/102780, WO 02/081428, WO 03/016265, WO 03/033453, WO 03/042194, WO 03/043997, WO 03/066581, y similares; (26) cromo unido a niacina, como se describe en el documento WO 03/039535; (27) derivados de ácido sustituidos descritos en el documento WO 03/040114; (28) inhibidores de la apolipoproteína B tales como aquellos descritos en los documentos WO 02/090347, WO 02/28835, WO 03/045921, WO 03/047575; (29) moduladores del factor Xa tales como los descritos en los documentos WO 03/047517, WO 03/047520, WO 03/048081, y similares; y
- (c) agentes anti-hipertensivos tales como (1) diuréticos, tales como tiazidas, que incluyen clorotalidona, clorotiazida, diclorofenamida, hidroflumetiazida, indapamida, y clorhidrotiazida; diuréticos de lazo, tal como bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, y torsemida; agentes de ahorro de potasio, tales como amilorida, y triamtereno; y antagonistas de aldosterona, tales como espironolactona, epirenona, y similares; (2) bloqueadores beta-adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol, y timolol, y similares; (3) bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridilo, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, galopamilol, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodepina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina, y verapamilol, y similares; (4) inhibidores del enzima de transformación de la angiotensina (ACE) tales como benazeprilo; captoprilo; cilazaprilol; delaprilol; enalaprilol; fosinoprilol; imidaprilol; losinoprilol; moexiprilol; quinaprilol; quinaprilato; ramiprilol; perindoprilol; perindoprilol; quaniprilol; espiraprilol; tenocaprilol;trandolaprilol, y zofenoprilol, y similares; (5) inhibidores de endopeptidasa neutros tales como omapatrilato, cadoxatrilol y ecadotrilol, fosidotrilol, sampatrilato, AVE7688, ER4030, y similares; (6) antagonistas de la endotelina tal como tezosentano, A308165, y YM62899, y similares; (7) vasodilatores tales como hidralazina, clonidina, minoxidilo, y alcohol nicotínico, y similares; (8) antagonistas del receptor de la angiotensina II tales como candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, prazosartano, tasosartano, telmisartano, valsartano, y EXP-3137, FI6828K, y RNH6270, y similares; (9) bloqueadores α/β adrenérgicos como nipradilol, arotinolol y amosulalol, y similares; (10) bloqueadores alfa 1, tales como terazosina, urapidilo, prazosina, bunazosina, trimazosina, doxazosina, naftopidilo, indoramina, WHIP 164, y XEN010, y similares; (11) agonistas alfa 2 tales como lofexidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina y guanobenz, y similares; (12) inhibidores de aldosterona, y similares; (13) agentes de unión a la angiopoietina-2 tales como aquellos descritos en el documento WO 03/030833; y

- (d) agentes anti-obesidad, tales como (1) inhibidores del transportador de 5HT (serotonina), tales como paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina, e imipramina, y aquellos descritos en el documento WO 03/00663; (2) inhibidores del transportador de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram, y nomifensina; (3) antagonistas/agonistas inversos de CB1 (receptor cannabinoide-1), tale/agonistas inversos/agonistas inversos como rimonabant (Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), BAY 65-2520 (Bayer), y SLV 319 (Solvay), y aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos números 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.532.237, 5.624.941, 6.028.084, y 6.509.367; y en los documentos WO 96/33159, WO97/29079, WO98/31227, WO 98/33765, WO98/37061, WO98/41519, WO98/43635, WO98/43636, WO99/02499, WO00/10967, WO00/10968, WO 01/09120, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/70700, WO 01/96330, WO 02/076949, WO 03/006007, WO 03/007887, WO 03/020217, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, WO 03/037332, WO 03/040107, WO 03/086940, WO 03/084943; y US6.509.367 y solicitud EPO número EP-658546; (4) antagonistas de la grelina, tales como aquellos descritos en los documentos WO 01/87335, y WO 02/08250; (5) antagonista/agonistas inversos de H3 (H3 de la histamina), tales como tioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil N-(4-pentenil)carbamato), clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifano, GT2394 (Gliatech), y A331440, y aquellos descritos en el documento WO 02/15905; y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. y col., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), antagonistas del receptor H3 de la histamina que contiene piperidina (Lazewska, D. y col., Pharmazie, 56:927-32 (2001)), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A. y col., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. y col., Pharmazie, 55:83-6 (2000)), y derivados de proxifano (Sasse, A. y col., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000)) y moduladores del receptor H3 de la histamina tales como aquellos descritos en los documentos WO 03/024928 y WO 03/024929; (6) antagonistas del receptor de la hormona 1 concentradora la melanina (MCH1R), tal como T-226296 (Takeda), SNP-7941 (Synaptic), y aquellos descritos en los documentos WO 01/21169, WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, WO 03/13574, WO 03/15769, WO 03/028641, WO 03/035624, WO 03/033476, WO 03/033480; y solicitud de patente japonesa número JP 13226269, y JP 1437059; (7) agonistas/antagonistas de MCH2R (hormona 2R concentradora de la melanina); (8) antagonistas de NPY1 (neuropéptido Y Y1), tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, y GI-264879A; y aquellos descritos en la patente de Estados Unidos número 6.001.836; y en los documentos WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, y WO 01/89528; (9) antagonistas de NPY5 (neuropéptido Y Y5), tales como 152,804, GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X; FR 235,208; FR226928, FR 240662, FR252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, JCF-104, y H409/22; y aquellos compuestos

descritos en las patentes de Estados Unidos números 6.140.354, 6.191.160, 6.258.837, 6.313.298, 6.326.375, 6.329.395, 6.335.345, 6.337.332, 6.329.395, y 6.340.683; patentes europeas números EP-01010691, y EP-01044970; y publicaciones PCT números WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648, WO 02/051806, WO 02/094789, WO 03/009845, WO 03/014083, WO 03/022849, WO 03/028726; y Norman y col., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000); (10) leptina, tal como leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y leptina humana de metionilo recombinante (Amgen); (11) derivados de leptina, tales como aquellos descritos en las patentes números 5.552.524; 5.552.523; 5.552.522; 5.521.283; y documentos WO 96/23513; WO 96/23514; WO 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519; y WO 96/23520; (12) antagonistas de opiáceos, tales como nalmeveno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, y naltrexona; y aquellos descritos en el documento WO 00/21509; (13) antagonistas de orexina, tal como SB-334867-A; y aquellos descritos en los documentos WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/44172, WO 02/51232, WO 02/51838, WO 02/089800, WO 02/090355, WO 03/023561, WO 03/032991, WO 03/037847; (14) agonistas de BRS3 (receptor de la bombesina subtipo 3); (15) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR146131, y aquellos descritos en el documento US 5.739.106; (16) CNTF (factores neurotróficos ciliares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); butabindida; y PD170,292, PD 149164 (Pfizer); (17) derivados del CNTF, tal como axoquina (Regeneron); y aquellos descritos en los documentos WO 94/09134, WO 98/22128, y WO 99/43813; (18) agonistas de GHS (receptor segregador de la hormona del crecimiento), tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 y L-163,255, y aquellos descritos en la patente de Estados Unidos número 6358951, solicitudes de patente de Estados Unidos números 2002/049196 y 2002/022637; y documento WO 01/56592, y WO 02/32888; (19) agonistas de 5HT2c (receptor 2c de la serotonina), tales como BVT933, DPCA37215, IK264; PNU 22394; WAY161503, R-1065, y YM 348; y aquellos descritos en la patente de Estados Unidos número 3.914.250; y documentos WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152; WO 02/51844, WO 02/40456, y WO 02/40457; (20) agonistas de Mc3r (receptor de la melanocortina 3); (21) agonistas de Mc4r (receptor de la melanocortina 4), tales como CHIR86036 (Chiron); ME-10142, ME-10145, y HS-131 (Melacure), y aquellos descritos en los documentos WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/991752, WO 01/0125192, WO 01/52880, WO 01/74844, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059108, WO 02/059117, WO 02/06276, WO 02/12166, WO 02/11715, WO 02/12178, WO 02/15909, WO 02/38544, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 02/081430, WO 03/06604, WO 03/007949, WO 03/009847, WO 03/009850, WO

- 03/013509, y WO 03/031410; (22) inhibidores de recaptación de la monoamina, tal como sibutratmina (Meridia ®/Reductil®) y sales de los mismos, y aquellos compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos números 4.746.680, 4.806.570, y 5.436.272, y publicación de patente de Estados Unidos número 2002/0006964, y WO 01/27068, y WO 01/62341; (23) inhibidores de recaptación de la serotonina, tales como dexfenfluramina, fluoxetina, y aquellos descritos en la patente de Estados Unidos número 6.365.633, y documento WO 01/27060, y WO 01/162341; (24) agonistas de GLP-1 (péptido 1 tipo glucagón); (25) Topiramato (Topimax®); (26) compuesto 57 de Phytopharm (CP 644.673); (27) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (28) agonistas β 3 (receptor 3 beta adrenérgico), tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/ Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GW 427353, Trecadrine, Zeneca D7114, N-5984 (Nisshin Kyorin), LY-377604 (Lilly), y SR 59119A, y aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.705.515, US 5.451.677; y documentos WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 y WO98/32753, WO 01/74782, WO 02/32897, WO 03/014113, WO 03/016276, WO 03/016307, WO 03/024948, WO 03/024953; y WO 03/037881; (29) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (30) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (31) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa), tales como Cerulenin y C75; (32) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafilo, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, y cilomilast, así como también aquellos descritos en los documentos WO 03/037432, WO 03/037899; (33) agonistas de la hormona β del tiroides, tal como KB-2611 (KaroBioBMS), y aquellos descritos en el documento WO 02/15845; y solicitud de patente japonesa número JP 2000256190; (34) UCP-1 (proteína 1 de no acoplamiento), activadores 2, ó 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), y ácido retinoico; y aquellos descritos en el documento WO 99/00123; (35) acil-estrógenos, tal como oleoil-estrone, descrito por del Mar-Grasa, M. y col., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (36) antagonistas de glucocorticoide; (37) inhibidores de 11 β HSD-1 (11-beta hidroxí-esteroide-deshidrogenasa tipo 1), tales como BVT 3498, BVT 2733, 3-(1-adamantil)-4-etil-5-(etiltio)-4H-1,2,4-triazol, 3-(1-adamantil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol, 3-adamantanil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-decahidro-1,2,4-triazol[4,3-a][11]annuleno, y aquellos compuestos descritos en los documentos WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092 y WO 02/072084; (38) inhibidores de SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1); (39) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), tal como isoleucina tiazolidida, valinpirrolidida, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; y los compuestos descritos en los documentos WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/000180, WO 03/000181, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/017936, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/037327 y EP 1 258 476; (40) inhibidores de la lipasa, tal como tetrahidrolipstatina (orlistato/Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina,

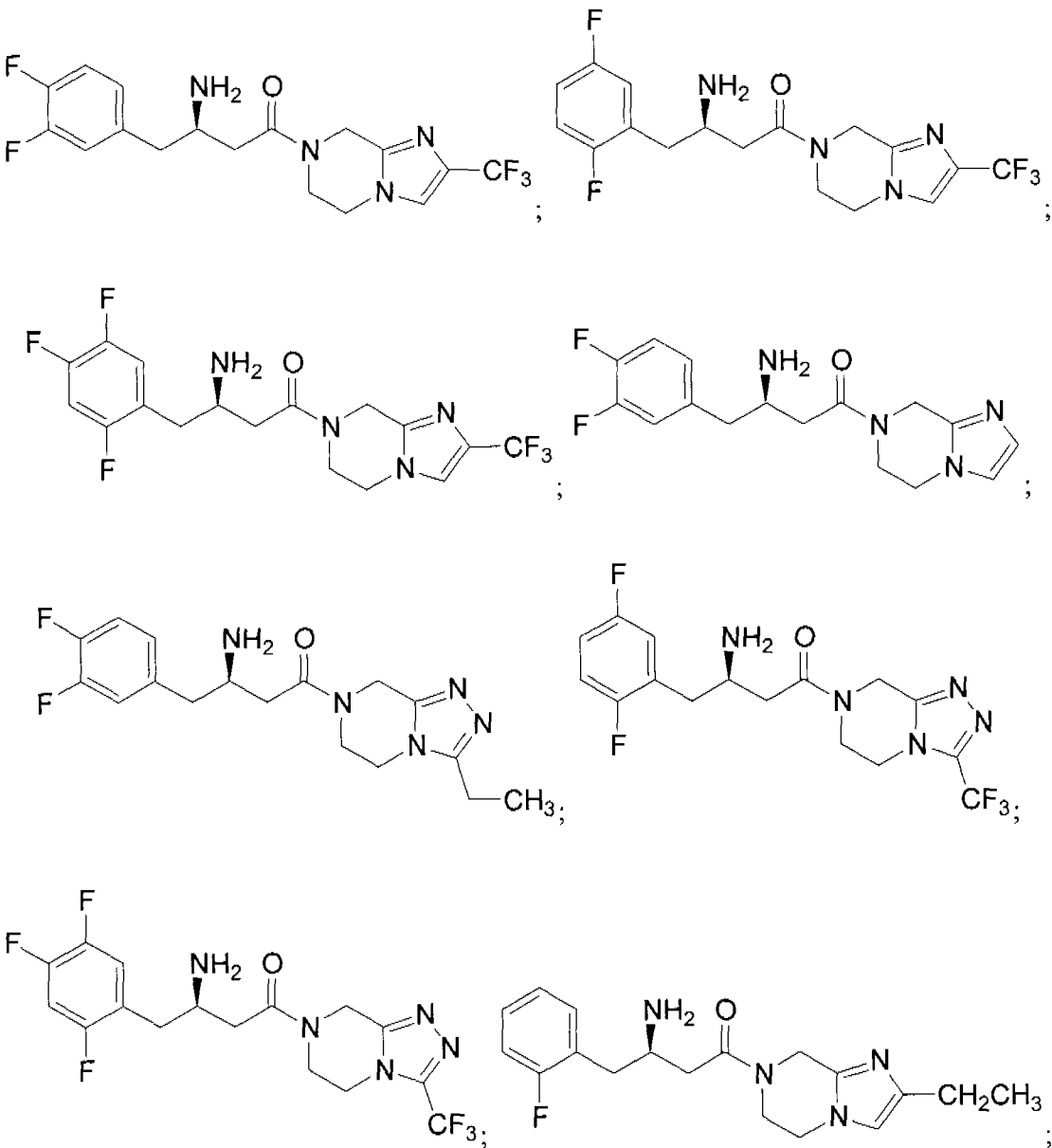
- teasaponina, y fosfato de dietilumbeliferilo, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B, y RHC 80267, y aquellos descritos en el documento WO 01/77094, y patentes de Estados Unidos números 4.598.089, 4.452.813, 5.512.565, 5.391.571, 5.602.151, 4.405.644, 4.189.438, y 4.242.453; (41) inhibidores del transportador de ácido graso; (42) inhibidores del
- 5 transportador de dicarboxilato; (43) inhibidores del transportador de la glucosa; y (44) inhibidores del transportador del fosfato; (45) compuestos bicíclicos anorécticos tales como 1426 (Aventis) y 1954 (Aventis), y los compuestos descritos en los documentos WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747, y WO 03/015769; (46) agonistas del péptido YY e PYY tales como aquellos descritos en el documento WO 03/026591; (47) moduladores del metabolismo de lípidos tales como ácido maslínico,
- 10 eritrodiol, ácido urosólico uvaol, ácido betulínico, betulina, y similares y compuestos descritos en el documento WO 03/011267; (48) moduladores del factor de transcripción tales como aquellos descritos en el documento WO 03/026576; (49) moduladores de Mc5r (receptor de melanocortina 5), tales como aquellos descritos en los documentos WO 97/19952, WO 00/15826, WO 00/15790, US 20030092041; (50) supresores del apetito tales como aquellos del documento WO 03/40107; (51) moduladores del
- 15 receptor 5HT6, tales como aquellos de los documentos WO 03/030901, WO 03/035061, WO 03/039547, y similares; (52) moduladores de 5HT1a tales como aquellos descritos en el documento WO 03/031439, y similares; (53) moduladores de mGluR5 tales como aquellos descritos en los documentos WO 03/029210, WO 03/047581, WO 03/048137, WO 03/051315, WO 03/051833, WO 03/053922, WO 03/059904, y similares; (54) antagonistas de 5HT tales como aquellos descritos en los documentos WO
- 20 03/037871, WO 03/037887, y similares; (55) inhibidores de la resorción de grasa tales como aquellos del documento WO 03/053451, y similares; (56) interleuquina-6 (IL-6) y moduladores de los mismos, como en el documento WO 03/057237, y similares.

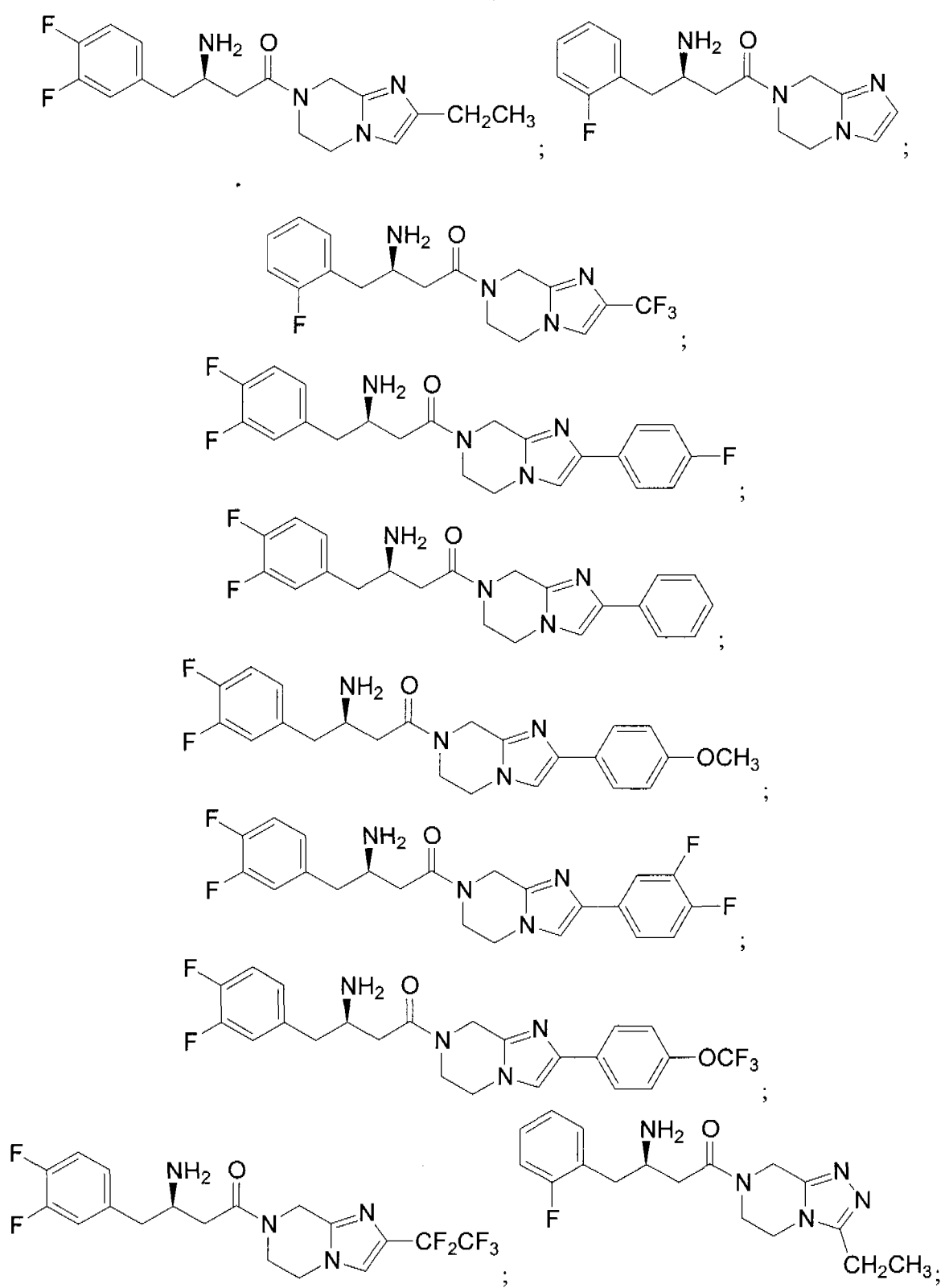
- Antagonistas de NPY5 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)-espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-
- 25 carboxamida, 3-oxo-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-b]piridin-2-il)espiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-carboxamida, N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidin]-1'-carboxamida, trans-3'-oxo-N-(5-fenil-2-pirimidinil)espiro[ciclohexano-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida, trans-3'-oxo-N-[1-(3-quinolil)-4-imidazolil]espiro[ciclohexano-
- 30 1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida, trans-3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)espiro[4-azaiso-benzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oxoespiro[7-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-4-pirazolil)espiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[1-(2-
- 35 fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oxoespiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-3-pirazolil)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-

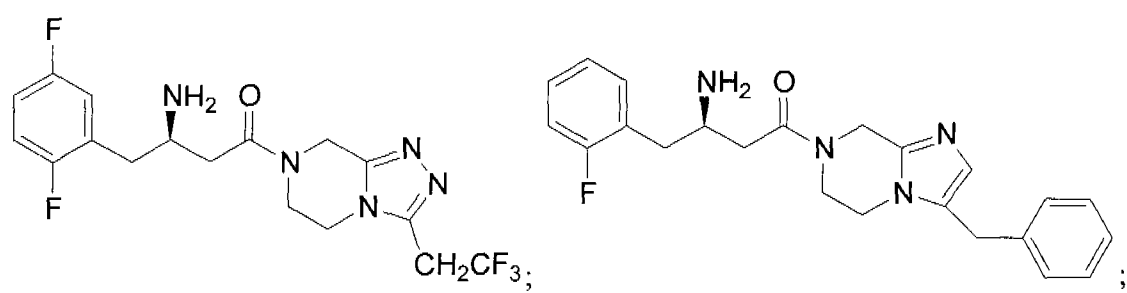
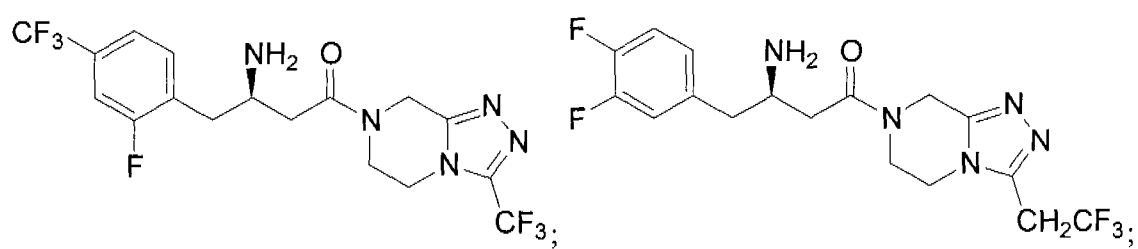
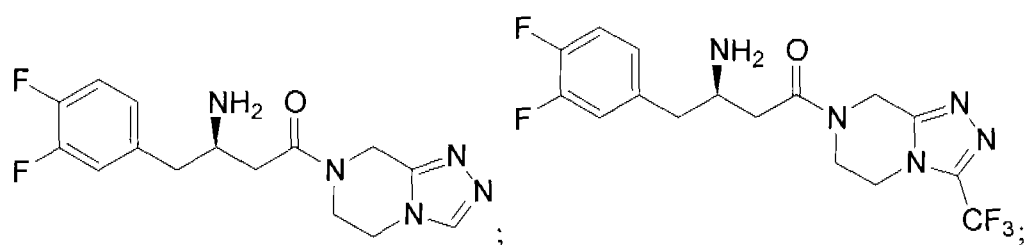
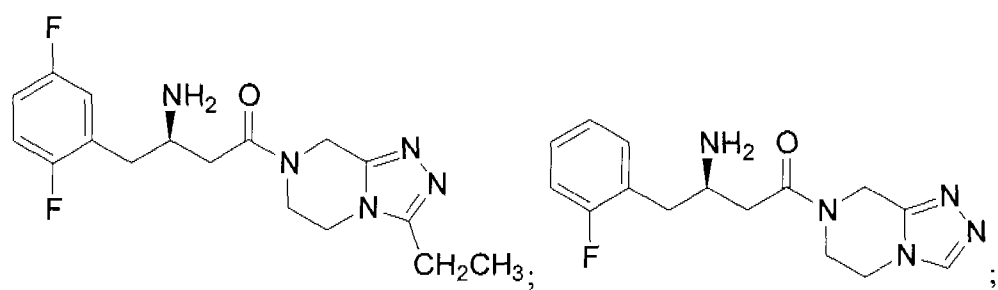
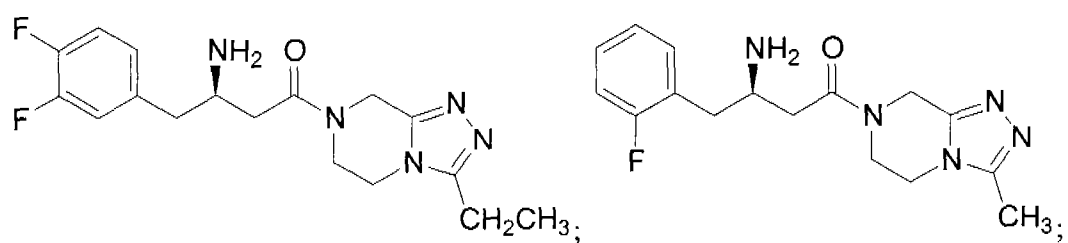
oxo-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

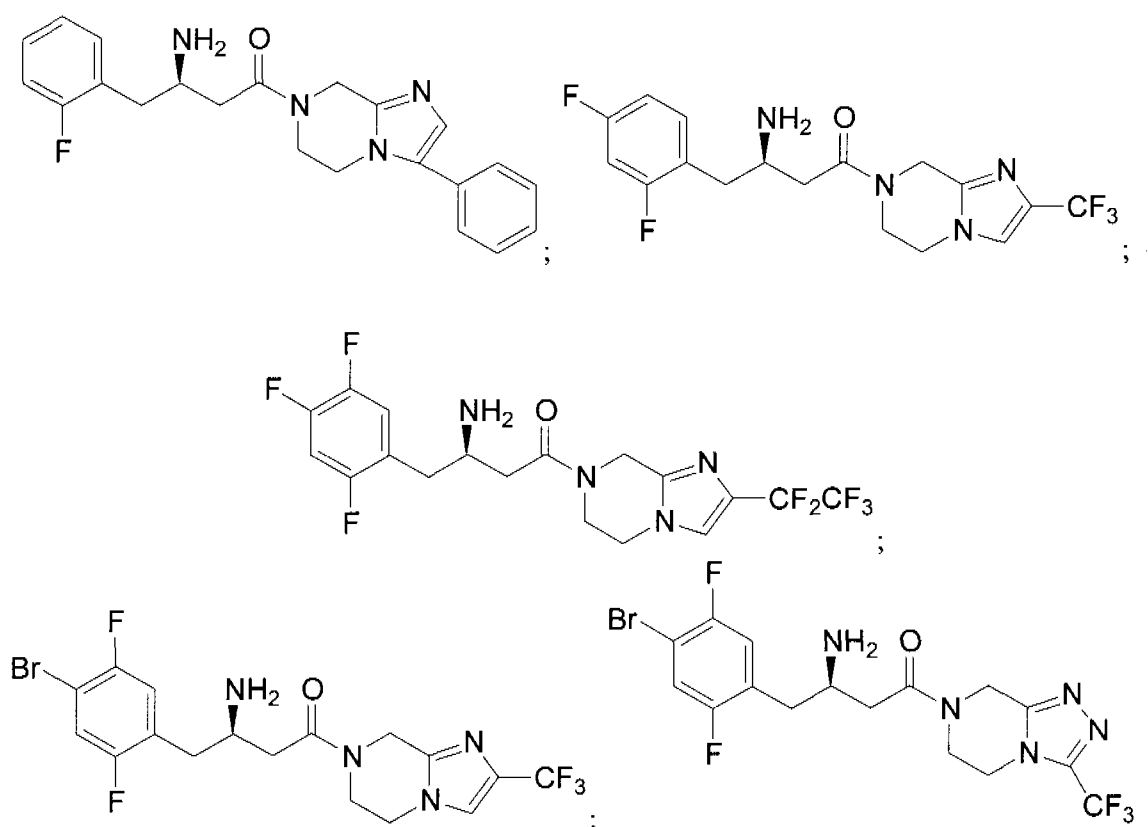
Inhibidores de DP-IV específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención se seleccionan de:

5









y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 La "obesidad" es una afección en la que hay un exceso de grasa corporal. La definición operacional de obesidad se basa en el índice de masa corporal (BMI), calculado como el peso corporal por altura en metros cuadrados (kg/m^2). "Obesidad" se refiere a una afección con la que un sujeto, por lo demás sano, tiene un índice de masa corporal (BMI) mayor de o igual a 30 kg/m^2 , o una afección con la que un sujeto con al menos una co-morbilidad tiene un BMI mayor de o igual a 27 kg/m^2 . Un "sujeto obeso" es un sujeto, por lo demás sano, con un índice de masa corporal (BMI) mayor de o igual a 27 kg/m^2 . Un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto, por lo demás sano, con un BMI de 25 kg/m^2 a menos de 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una co-morbilidad con un BMI de 25 kg/m^2 a menos de 27 kg/m^2 .

- 15 Los mayores riesgos asociados con la obesidad tienen lugar a un índice de masa corporal (BMI) inferior en asiáticos. En los países asiáticos, incluyendo Japón, la "obesidad" se refiere a una afección con la que un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad que requiere reducción de peso o que mejoraría mediante reducción de peso, tiene un BMI mayor de o igual a 25 kg/m^2 . En países asiáticos, incluyendo Japón, un "sujeto obeso" se refiere a un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad que

requiere reducción de peso o que ser mejoraría mediante reducción de peso, con un BMI mayor de o igual a 25 kg/m². En países asiáticos, un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto con un BMI mayor de 23 kg/m² a inferior a 25 kg/m².

5 Como se usa en esta invención, el término "obesidad" se entiende que comprende todas las definiciones anteriores de obesidad.

Las co-morbididades inducidas por la obesidad o relacionadas con la obesidad incluyen, pero sin limitarse a estas, diabetes, diabetes melitus no dependiente de la insulina tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, glucemia basal alterada, síndrome de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, hiperuricacidemia, gota, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome
10 de apnea del sueño, síndrome de Pickwickian, hígado graso, infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico transitorio, trastornos ortopédicos, deformaciones por artritis, lumbodinia, emmeniopatía, e infertilidad. En particular, las co-morbididades incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, diabetes melitus, y otras afecciones relacionadas con la obesidad.

15 "Tratamiento" (de obesidad y trastornos relacionados con la obesidad) se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto obeso. Una consecuencia del tratamiento puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto obeso respecto al peso corporal del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otra consecuencia del tratamiento puede ser la prevención de la recuperación
20 de peso corporal del peso corporal previamente perdido como una consecuencia de la dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otra consecuencia del tratamiento puede ser la disminución de la presencia de y/o la gravedad de enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento puede resultar adecuadamente en una reducción en la ingestión de alimentos o calorías por parte del sujeto, incluyendo una reducción en ingestión de alimentos total, o una reducción en la ingestión de componentes específicos de la dieta tales
25 como carbohidratos o grasas; y/o la inhibición de la absorción de nutrientes; y/o la inhibición de la reducción de tasa metabólica; y en reducción de peso en pacientes en necesidad del mismo. El tratamiento puede dar lugar también a una alteración de la tasa metabólica, tal como un aumento en la tasa metabólica, más que o adicionalmente a una inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y/o a la minimización de la resistencia metabólica que normalmente resulta de la pérdida de peso.

30 "Prevención" (de obesidad y trastornos relacionados con la obesidad) se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad. Una consecuencia de la prevención puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad respecto a ese peso corporal del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otra consecuencia de la prevención
35 puede ser la prevención de la recuperación de peso corporal del peso corporal previamente perdido como consecuencia de la dieta, ejercicio, o farmacoterapia. Otra consecuencia de la prevención puede ser la

- prevención de que la obesidad suceda si el tratamiento se administra antes del comienzo de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Otra consecuencia de la prevención puede ser la disminución de que sucedan y/o la gravedad de trastornos relacionados con la obesidad si el tratamiento se administra antes del comienzo de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Además, si el tratamiento se inicia en
- 5 sujetos ya obesos, tal tratamiento puede prevenir la aparición, progresión o gravedad de trastornos relacionados con la obesidad, tales como, pero sin limitarse a estos, arterioesclerosis, diabetes tipo II, enfermedad de los ovarios policísticos, enfermedades cardiovasculares, osteoartritis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y colelitiasis.
- 10 Los trastornos relacionados con la obesidad en esta invención están asociados con, provocados por, o son consecuencia de la obesidad. Ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad incluyen harturas y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones de insulina en plasma elevadas y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer del endometrio, mama, próstata y colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculos, enfermedad cardíaca, ritmo cardíaco anormal y
- 15 arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca coronaria, muerte súbita, apoplejía, enfermedad de los ovarios policísticos, craneofaringioma, el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos deficientes en GH, estatura baja de variante normal, síndrome de Turner, y otras afecciones patológicas que muestra actividad metabólica reducida o una disminución en el gasto de energía restante como un porcentaje de masa libre de grasa total, por ejemplo, niños con leucemia
- 20 linfoblástica aguda. Otros ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad son síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, tal como infertilidad, hipogonadismo en animales, y hirsutismo en hembras, trastornos de motilidad gastrointestinal, tal como reflejo gastroesofageal relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian),
- 25 enfermedades cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor lumbar, enfermedad de la vejiga, gota y cáncer de riñón. Los compuestos de la presente invención son también útiles para la reducción del riesgo de consecuencias secundarias de la obesidad, tal como reducción del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.
- 30 Los compuestos de fórmula I son también útiles para el tratamiento o prevención de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad en gatos y perros. Como tales, el término "mamífero" incluye animales de compañía tales como gatos y perros.

- El término "diabetes", tal como se usa en esta invención, incluye tanto diabetes melitus dependiente de la insulina (IDDM, también conocida como diabetes tipo I) y diabetes melitus no
- 35 dependiente de la insulina (NIDDM, también conocida como diabetes tipo II). La diabetes tipo I, o diabetes dependiente de la insulina, es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la

hormona que regula la utilización de glucosa. La diabetes tipo II, o diabetes independiente de la insulina (es decir, diabetes melitus no dependiente de la insulina), aparece frecuentemente en la presencia de niveles normales, incluso elevados, de insulina y parece ser la consecuencia de la incapacidad de los tejidos para responder de forma apropiada a la insulina. La mayoría de los diabéticos tipo II son también obesos. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento tanto de la diabetes tipo I como de la diabetes tipo II. Los compuestos son especialmente efectivos para el tratamiento de la diabetes tipo II. Los compuestos de la presente invención son también útiles para el tratamiento y/o prevención de la diabetes melitus gestacional.

Se apreciará que para el tratamiento o prevención de la migraña se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes anti-migraña, tales como ergotaminas o agonistas de 5-HT₁, en especial sumatriptano, naratriptano, zolmatriptano o rizatriptano.

Se apreciará que para el tratamiento de la depresión o ansiedad, se puede usar un compuesto de la presente invención junto con otros agentes anti-depresivos o anti-ansiedad.

Clases adecuadas de agentes anti-depresivos incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores de recaptación de la serotonina selectivos (SSRI), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMAs), inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor de liberación de la corticotropina (CRF), antagonistas del α -adrenoreceptor, antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 y anti-depresivos atípicos.

Inhibidores de recaptación de la norepinefrina adecuados incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria. Ejemplos adecuados de tricíclicos de amina terciaria incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Ejemplos adecuados de tricíclicos de amina secundaria incluyen: amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Inhibidores de recaptación de la serotonina selectivos adecuados incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, imipramina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Inhibidores de monoamina oxidasa adecuados incluyen: isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Inhibidores reversibles adecuados de monoamina oxidasa incluyen: moclobemida, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados de uso en la presente invención incluyen: venlafaxina, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Antagonistas de CRF adecuados incluyen aquellos compuestos descritos en las memorias descriptivas de patente internacional números WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 y WO 94/13677. Se pueden usar además, antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK-1)

con los moduladores del receptor CB1 de la presente invención. Los antagonistas del receptor NK-1 de uso en la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos números 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699; publicaciones de patentes europeas números EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; publicaciones de patentes internacionales PCT números WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942, 97/21702, 97/49710, 98/24438-98/24441, 98/24442-98/24445, 02/16343, y 02/16344; y en la publicaciones de patentes británicas números 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, y 2 302 689.

Antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 específicos de uso en la presente invención incluyen: $(\pm)$ -(2R3R,2S3S)-N- {[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)-fenil]metil}-2-fenilpiperidin-3-amina; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina; aperpitant; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328; y T2763.; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Anti-depresivos atípicos adecuados incluyen: bupropiona, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Clases adecuadas de agentes anti-ansiedad incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF).

Benzodiazepinas adecuadas incluyen: alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Agonistas o antagonistas del receptor 5-HT_{1A} adecuados incluyen, en particular, los agonistas parciales del receptor de 5-HT_{1A} bupiriona, flesinoxano, gepirona y ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Antagonistas del factor de liberación de la corticotropina (CRF) adecuados incluyen aquellos descritos en esta invención previamente.

10 Como se usó en esta invención, el término "trastornos por abuso de sustancias" incluye la dependencia o abuso de sustancia con o sin dependencia fisiológica. Las sustancias asociadas con estos trastornos son: alcohol, anfetaminas (o sustancias de tipo anfetamina), cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, marihuana, nicotina, opiáceos, fenciclidina (o compuestos de tipo fenciclidina), hipnóticos sedantes o benzodiazepinas, y otras (o desconocidas) sustancias y combinaciones de todos los anteriores.

15 En particular, el término "trastornos por abuso de sustancias" incluye trastornos de deshabitación a fármacos tales como deshabitación a alcohol con o sin alteraciones preceptuales; delirio de deshabitación al alcohol; deshabitación a anfetamina; deshabitación a cocaína; deshabitación a nicotina; deshabitación a opiáceos; deshabitación a sedantes, hipnóticos o anxiolíticos con o sin alteraciones preceptuales, delirio por deshabitación a sedantes, hipnóticos o anxiolíticos; y síntomas de deshabitación debidos a otras sustancias. Se apreciará que la referencia al
20 tratamiento de deshabitación a nicotina incluye el tratamiento de síntomas asociados con dejar de fumar.

Otros "trastornos por abuso de sustancias" incluyen trastornos de ansiedad inducidos por sustancias con comienzo durante la deshabitación; trastorno de mal humor inducido por sustancias con
25 comienzo durante la deshabitación, y trastorno del sueño inducido por sustancias con comienzo durante la deshabitación.

En particular, los compuestos de fórmula estructural I son útiles para la ayuda en la detección del consumo de tabaco y son útiles en el tratamiento de la dependencia de la nicotina y deshabitación a la nicotina. Los compuestos de fórmula I producen en los consumidores de nicotina, tales como fumadores
30 de tabaco, una abstinencia total o parcial de fumar. Además se reducen o no existen los síntomas de deshabitación y la ganancia de peso que acompaña por lo general al cese del consumo de tabaco. Para dejar de fumar, el compuestos de forma I se puede usar en combinación con un agonista de nicotina o un agonista de nicotina parcial, o un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAOI), u otro ingrediente activo que demuestra la eficacia en la ayuda en el cese del consumo de tabaco; por ejemplo, un antidepresivo tal
35 como bupropiona, doxepina, ornortriptilina; o un anxiolítico tal como bupiriona o clonidina.

Se apreciará que una combinación de un fármaco antipsicótico convencional con un modulador del receptor CB1 puede proporcionar un efecto potenciado en el tratamiento de manía. Se esperaría que una combinación de este tipo proporcionase un rápido comienzo de acción para tratar un episodio maníaco con lo que se permite la prescripción en una "base como se necesite". Además, una combinación de este tipo puede permitir una dosis inferior del agente antipsicótico que se va a usar sin comprometer la eficacia del agente antipsicótico, con lo que se minimiza el riesgo de efectos secundarios adversos. Una ventaja más de una combinación de este tipo es que debido a la acción del modulador del receptor CB1, se pueden reducir o prevenir los efectos secundarios adversos provocados por el agente antipsicótico tal como distonias agudas, disquinesias, acatesia y temblor.

Por tanto, de acuerdo con un aspecto más de la presente invención se proporciona el uso de un modulador del receptor CB1 y un agente antipsicótico para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la manía.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de manía, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento o en riesgo de desarrollar manía de una cantidad de un modulador del receptor CB1 y una cantidad de un agente antipsicótico, tal que aportan conjuntamente alivio efectivo.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un modulador del receptor CB1 y un agente antipsicótico, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se apreciará que el modulador del receptor CB1 y el agente antipsicótico pueden estar presentes como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial para el tratamiento o prevención de la manía. Tales preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en la forma de un envase doble.

En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona por tanto un producto que comprende un modulador del receptor CB1 y un agente antipsicótico como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento o prevención de manía.

Se apreciará que cuando se usa una combinación de la presente invención, el modulador del receptor CB1 y el agente antipsicótico pueden estar en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y por tanto ser administrados de forma simultánea. Pueden estar en vehículos farmacéuticos separados tal como formas de dosificación por vía oral convencionales que se toman de forma simultánea. El término "combinación" también se refiere al caso de que los compuestos se proporcionen en formas de dosificación separadas y se administren de forma secuencial. Por lo tanto, a modo de ejemplo, el agente antipsicótico se puede administrar como un comprimido y luego, dentro de un periodo razonable de tiempo, se puede administrar el modulador del receptor CB1 bien como forma de dosificación por vía oral tal como un comprimido o bien una forma de dosificación por vía oral de disolución rápida. Por una

“formulación por vía oral de disolución rápida” se entiende, una forma de liberación por vía oral que cuando se coloca sobre la lengua de un paciente, se disuelve dentro de aproximadamente 10 segundos.

Está incluido dentro del alcance de la presente invención el uso de moduladores del receptor CB1 en combinación con un agente antipsicótico en el tratamiento o prevención de hipomanía.

- 5 Se apreciará que una combinación de un fármaco antipsicótico convencional con un modulador del receptor CB1 puede proporcionar un efecto mejorado en el tratamiento de trastornos esquizofrénicos. Se esperaría que una combinación de este tipo proporcionase un comienzo rápido de acción para tratar síntomas esquizofrénicos con lo que se permite la prescripción en una “base como se necesite”. Además, una combinación de este tipo puede permitir usar una dosis inferior del agente CNS sin comprometer la
- 10 eficacia del agente antipsicótico, con lo que se minimiza el riesgo de efectos secundarios adversos. Una ventaja más de una combinación de este tipo es que, debido a la acción del modulador del receptor CB1, se pueden reducir o prevenir efectos secundarios adversos provocados por el agente antipsicótico tales como distonias, disquinesias, acatesia y temblor.

- 15 Tal como se usa en esta invención el término “trastornos esquizofrénicos” incluye esquizofrenia paranoica, desorganizada, catatónica, no diferenciada y residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delusional; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico inducido por sustancia; y trastorno psicótico no especificado de otra forma.

Otras afecciones habitualmente asociadas con trastornos esquizofrénicos incluyen comportamiento auto-injuriado (por ejemplo, síndrome de Lesch-Nyhan) y gestos suicidas.

- 20 Agentes antipsicóticos adecuados de uso en combinación con un modulador del receptor CB1 incluyen la fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina y clases de indolona del agente antipsicótico. Ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen cloropromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen cloroprotixeno y tiotixeno. Ejemplos adecuados de
- 25 dibenzazepinas incluyen clozapina y olanzapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes antipsicóticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes antipsicóticos cuando se usan en combinación con un modulador del receptor CB1 pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de cloropromazina, besilato de
- 30 mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flurfenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. Perfenazina, cloroprotixeno, clozapina, olanzapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan habitualmente en una forma no de sal.

- 35 Otras clases de agente antipsicótico de uso en combinación con un modulador del receptor CB1 incluyen antagonistas del receptor de la dopamina, en especial antagonistas del receptor de la dopamina D2, D3 y D4, y agonistas del receptor m1 muscarínico. Un ejemplo de un antagonista del receptor de la

dopamina D3 es el compuesto PNU-99194A. Un ejemplo de un antagonista del receptor de la dopamina D4 es PNU-101387. Un ejemplo de un agonista del receptor m1 muscarínico es xanomelina.

Otra clase de agente antipsicótico de uso en combinación con un modulador del receptor CB1 es los antagonistas del receptor 5-HT_{2A}, ejemplos de los cuales incluyen MDL100907 y fananserina.

- 5 También de uso en combinación con un modulador del receptor CB1 son los antagonistas de la serotonina-dopamina (SDA) que se cree que combinan actividad antagonista del receptor de 5-HT_{2A} y de la dopamina, ejemplos de los cuales incluyen olanzapina y ziperasidona.

- 10 Aún adicionalmente, se pueden usar de forma favorable antagonistas del receptor NK-1 con los moduladores del receptor CB1 de la presente invención. Antagonistas del receptor NK-1 preferidos para uso en la presente invención se seleccionan de las clases de compuestos descritas previamente.

- 15 Se apreciará que una combinación de un fármaco anti-asmático convencional con un modulador del receptor CB1 puede proporcionar un efecto mejorado en el tratamiento del asma, y se puede usar para el tratamiento o prevención del asma, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de una agente anti-asmático, tal que aportan conjuntamente un alivio efectivo.

- 20 Agentes anti-asmáticos adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a estos: (a) antagonistas de VLA-4 como natalizumab y los compuestos descritos en los documentos US 5,510,332, WO97/03094, WO97/02289, WO96/40781, WO96/22966, WO96/20216, WO96/01644, WO96/06108, WO95/15973 y WO96/31206; (b) esteroides y corticoesteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona, e hidrocortisona; (c) antihistaminas (antagonistas del H₁ de la histamina) tal como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleennamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboctoxiloratadina, y similares; (d) anti-asmáticos no esteroideos que incluyen agonistas β_2 (tales como terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, salmeterol, epinefrina, y pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, bromuro de ipratropio, antagomistas de leucotrieno (tales como zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, y SKB-106,203), e inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno (tales como zileuton y BAY-1005); (e) 25 agentes anti-colinérgicos que incluyen antagonistas muscarínicos (tales como bromuro de ipratropio y atropina); y (f) antagonistas de los receptores de la quemoquina, en especial CCR-3; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Se apreciará que una combinación de un fármaco anti-estreñimiento convencional con un modulador del receptor CB1 puede proporcionar un efecto mejorado en el tratamiento del estreñimiento

o pseudo-obstrucción intestinal crónica, y para uso para el fabricante de un medicamento para el tratamiento o prevención de estreñimiento o pseudo-obstrucción intestinal crónica.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención del estreñimiento, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad de tal
5 tratamiento de una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de un agente anti-estreñimiento, tal que aportan conjuntamente alivio efectivo.

Agentes anti-estreñimiento adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a estos, agentes osmóticos, laxantes y laxantes detergentes (o agentes humectantes), agentes de carga, y estimulantes; y sales farmacéuticamente aceptables de los
10 mismos. Una clase particularmente adecuada de agentes osmóticos incluyen, pero sin limitarse a estos, sorbitol, lactulosa, polietilenglicol, magnesio, fosfato y sulfato, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una clase particularmente adecuada de laxantes y laxantes detergentes, incluyen, pero sin limitarse a estos, magnesio, y docusato sódico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una
15 clase particularmente adecuada de agentes de carga incluyen, pero sin limitarse a estos, psilio, metilcelulosa, y polycarbofil cálcico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una clase particularmente adecuada de estimulantes incluyen, pero sin limitarse a estos, antroquinonas, y fenoltaleína; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se apreciará que una combinación de un fármaco anti-cirrosis convencional con un modulador del receptor CB1 puede proporcionar un efecto mejorado en el tratamiento o prevención de la cirrosis del
20 hígado, y para uso para el fabricante de un medicamento para el tratamiento o prevención de cirrosis del hígado.

La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento o prevención de cirrosis del hígado, tal procedimiento comprende la administración a un paciente en necesidad de tal
tratamiento de una cantidad de un compuesto de la presente invención y un agente anti-cirrosis, tal que
25 aportan conjuntamente alivio efectivo.

Agentes anti-cirrosis adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a estos, corticoesteroides, penicilamina, colquicina, interferona- γ , análogos de 2-oxoglutarato, análogos de prostaglandina, y otros fármacos anti-inflamatorios y
30 antimetabolitos tales como azatioprina, metotrexato, leflunamida, indometacina, naproxeno, y 6-mercaptopurina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El procedimiento de tratamiento de esta invención comprende un procedimiento de modulación del receptor CB1 y tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor CB1 mediante la
administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva
no tóxica de un compuesto de esta invención que antagonice de forma selectiva el receptor CB1 con
35 preferencia a los otros receptores acoplados de la proteína CB o G.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto de fórmula estructural I que da lugar a la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se persigue por parte de un investigador, veterinario, doctor médico u otro facultativo, que incluye paliar los síntomas del trastorno que se trata. Los nuevos procedimientos de tratamiento de esta invención son para trastornos conocidos por los especialistas en la técnica. El término "mamífero" incluye humanos, y animales de compañía tales como perros y gatos.

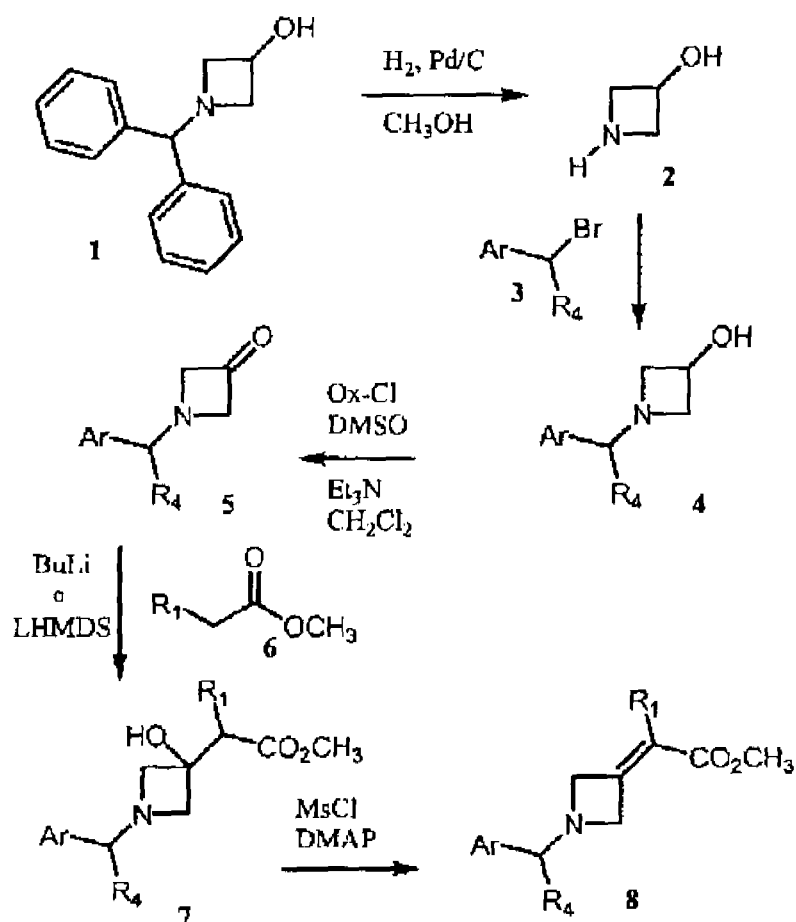
La relación en peso del compuesto de fórmula I al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Por lo general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de fórmula I con un agonista de β -3 la relación en peso del compuesto de fórmula I al agonista de β -3 variará por lo general de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de fórmula I y otros ingredientes activos estarán por lo general dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debería usar una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

Abreviaturas usadas en los siguientes esquemas y ejemplos:

aq o aq.: acuoso; BOC o boc: benciloxycarbonilo; salmuera: solución de cloruro de sodio saturada; Bu: butilo; DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EDAC: clorhidrato de 1-etil-3-(3,3-dimetilaminopropil)-carbodiimida; Et: etilo; g o gm: gramo; h o hr: horas; HOAc: ácido acético; HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; HPLC/MS: cromatografía líquida de alta resolución/espectroscopia de masas; a vacío: rotoevaporación; iPr: isopropilo; CL-EM o CLEM: espectro de masas con cromatografía líquida; LHMDs: hexametildisililamida de litio-LiN(SiMe₃)₂; M: molar; mCPBA: ácido 3-cloroperbenzoico; Me: metilo; mg: miligramo; MHz: megahertzio; min: minutos; ml: mililitro; mmol: milimol; MPLC: cromatografía líquida de media resolución; EM o em: espectro de masas; Ms: mesilo (metanosulfonilo); N/A: no aplicable; NaHMDS: hexametil disililamida sódica; Ox-Cl: cloruro de oxalilo; Ph: fenilo; psi: libras por pulgada cuadrada; rt o RT: temperatura ambiente; R_t: tiempo de retención; TFA: ácido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía de capa fina; μ L, μ l, μ L o μ l: microlitro; UV: ultra-violeta.

Se pueden preparar compuestos de la presente invención mediante procedimientos ilustrados en los esquemas acompañantes.

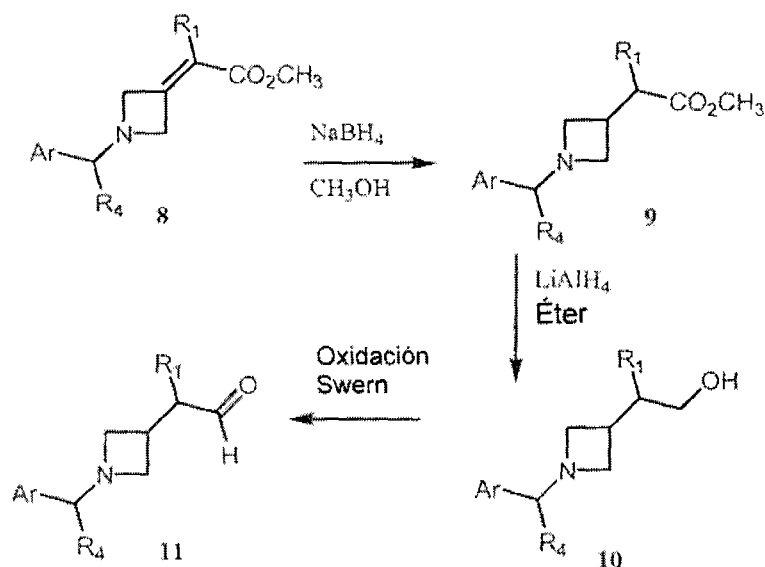
Esquema 1



- En el esquema 1, el material de partida es la 1-(dimetilfenil)-3-hiroxiazetidina comercialmente disponible (Oakwood Products, Inc.). El grupo benzhidrido de 1 se elimina mediante hidrogenación catalítica en un disolvente alcohólico usando un catalizador de paladio-carbón vegetal y 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno para dar el aminoalcohol 2. El grupo amino de 2 se puede alquilar de forma selectiva con un bromuro de alquilo 3 sustituido de forma apropiada en presencia de una base tal como diisopropiletilamina en un disolvente aprótico tal como THF para dar 4. El grupo hidroxilo de 4 se puede oxidar bajo condiciones de Swern (cloruro de oxalilo, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂) para dar la cetona 5 sustituida de forma apropiada. Se forma una cetona acetal in situ mediante desprotonación de un éster 6 sustituido de forma apropiada con una base fuerte tal como butillitio o hexametildisilamina de litio en un disolvente aprótico tal como THF a -78° C. Esta cetona acetal se añade al grupo carbonilo de 5 para dar el hidroxiéster 7. Activación del grupo hidroxilo de 7 con cloruro de metanosulfonilo o anhídrido

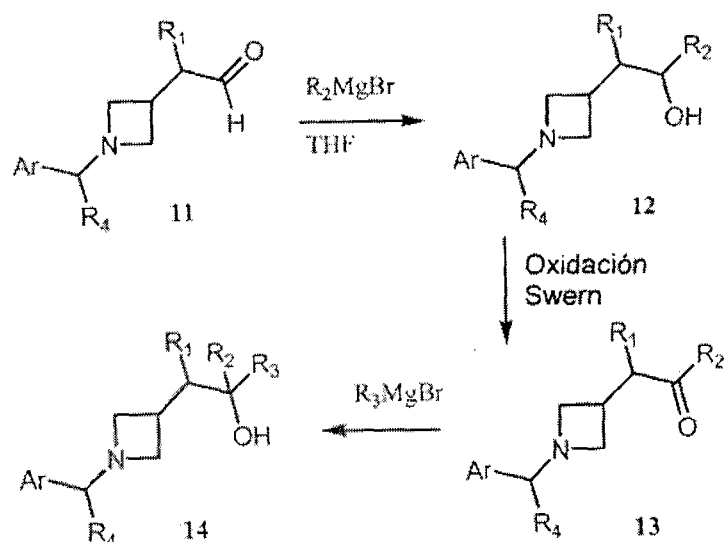
metanosulfónico en presencia de una base tal como DMAP o piridina/DBU efectúa la eliminación para dar la olefina **8**.

Esquema 2



- 5 En el esquema 2, la olefina de **8** se reduce de forma selectiva para dar **9** usando un agente tal como borhidruro de sodio en un disolvente prótico como metanol. El éster de **9** se reduce al alcohol correspondiente **10** con un reactivo como el hidruro de litio y aluminio en un disolvente aprótico tal como éter o THF. El grupo hidroxilo de **10** se transforma en el aldehído **11** mediante oxidación en condiciones de Swern.

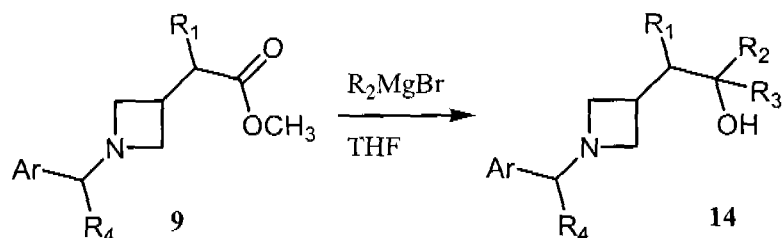
- 10 Esquema 3



En el esquema 3, la reacción del grupo carbonilo de **11** con un carbanión tal como reactivo de Grignard o reactivo de alquil-litio en un disolvente aprótico tal como éter o THF a temperaturas bajas da el alcohol secundario **12**. El grupo hidroxilo de **12** se puede oxidar a la cetona **13** en condiciones de Swern.

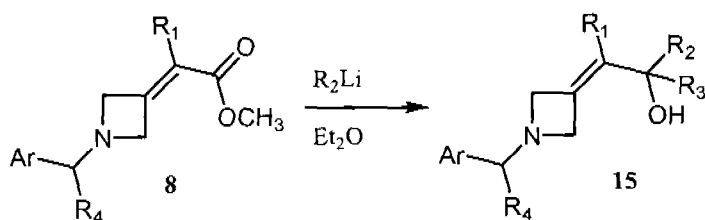
- 5 Se añade luego otro carbanión (bien el mismo o diferente del usado en la primera etapa) al grupo carbonilo de **13** para formar el compuesto hidroxilo terciario **14**.

Esquema 4



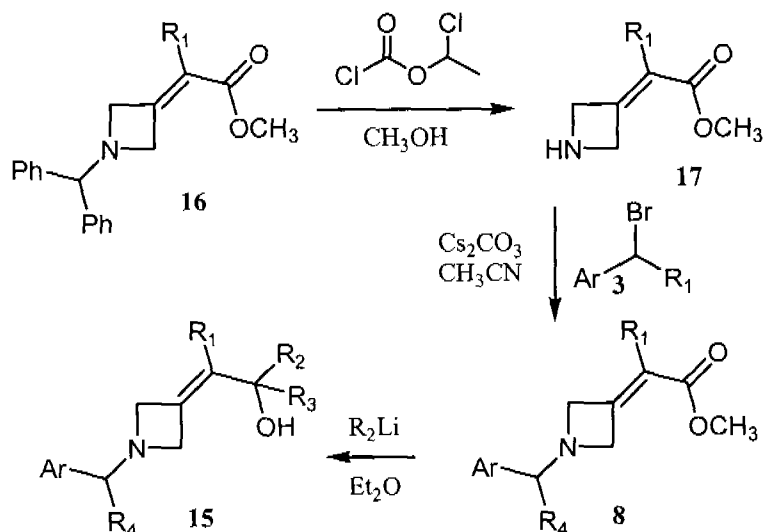
- 10 El esquema 4 ilustra el caso en el que R_2 y R_3 son iguales. La reacción del grupo carbonilo del éster **9** con un exceso de un carbanión tal como reactivo de Grignard o reactivo de alquil-litio en un disolvente aprótico tal como éter o THF a temperaturas bajas para dar el alcohol terciario **14**.

Esquema 5



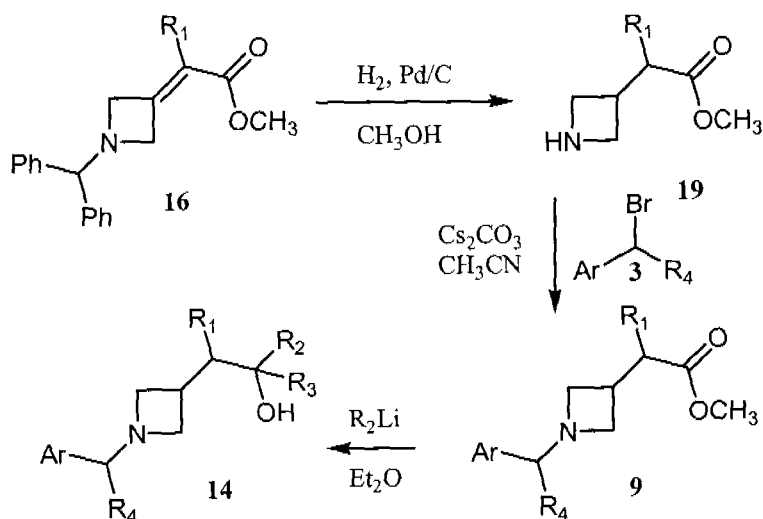
El esquema 6 también ilustra el caso en el que R₂ y R₃ son iguales. La reacción del éster **8** con un exceso de carbanión tal como un reactivo de alquil-litio en un disolvente aprótico tal como éter a temperaturas bajas da el alcohol terciario **15**.

5 Esquema 6



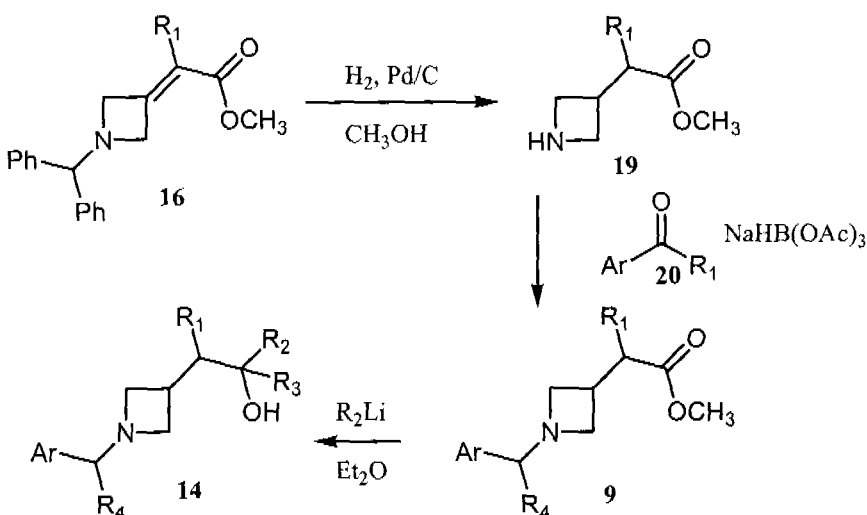
En el esquema 6, el grupo benzhidrido del éster **16** se elimina de forma selectiva mediante tratamiento con un agente de activación tal como cloroformato de 1-cloroetilo en THF seguido de solvólisis en un disolvente nucleófilo tal como metanol para dar la amina libre **17**. El grupo amino de **17** se alquila con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como carbonato de cesio en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo para dar **8**. La reacción del grupo éster de **8** con un exceso de un carbanión tal como un reactivo de alquil-litio en un disolvente aprótico tal como éter a temperaturas bajas da el alcohol terciario **15**.

Esquema 7



En el esquema 7, el grupo benzhidrido del éster **16** se elimina y se reduce la olefina mediante hidrogenación catalítica en un disolvente alcohólico usando un catalizador de paladio-carbón vegetal y 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno para dar el aminoéster **19**. El grupo amino de **19** se alquila con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como carbonato de cesio en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo para dar **9**. La reacción del grupo éster de **9** con un exceso de un carbanión tal como un reactivo de alquil litio en un disolvente aprótico tal como éter a temperaturas bajas da el alcohol terciario **14**.

Esquema 8

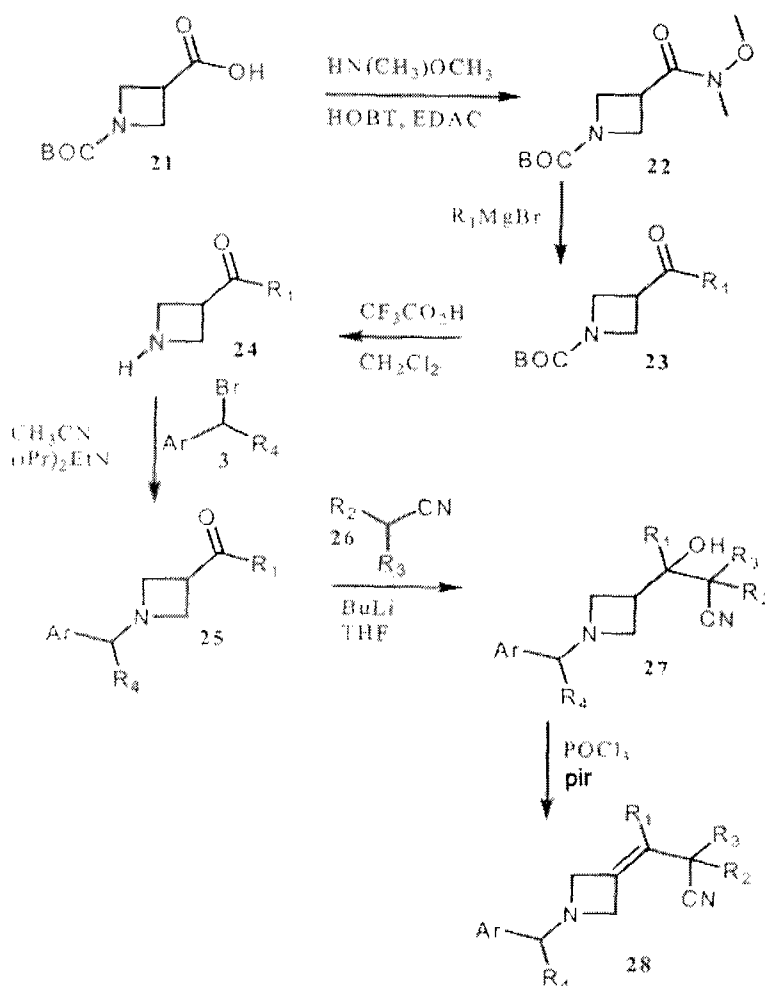


El esquema 8 representa una síntesis alternativa de **14**. El grupo benzhidrido del éster **16** se elimina y se reduce la olefina mediante hidrogenación catalítica en un disolvente alcohólico usando un catalizador de paladio-carbón vegetal y 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno para dar el aminoéster **19**. El

grupo amino de **19** se hace reaccionar con una cetona **20** sustituida de forma apropiada en presencia de un agente de reducción tal como triacetoxiborhidruro de sodio en un disolvente aprótico tal como dicloroetano. La reacción del grupo éster de **9** con un exceso de un carbanión tal como un alquillitio o reactivo de alquilcerio en un disolvente aprótico tal como éter a temperaturas bajas da el alcohol terciario

5 **14**.

Esquema 9

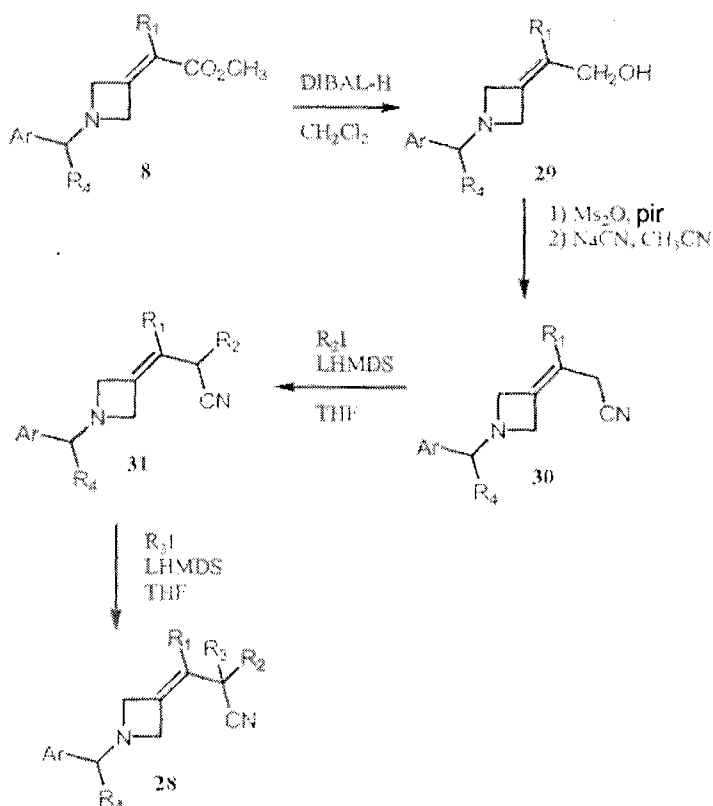


En el esquema 9, el material de partida **21** es el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-azetidín-3-carboxílico comercialmente disponible (PepTech Corporation). El grupo carboxi de **21** está activado con un reactivo tal como EDAC (clorhidrato de 1-etil-3-(3,3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en presencia de clorhidrato de N-metil-O-metilhidroxilamina y HOBT en un disolvente tal como diclorometano para dar la amida **22**. Carbaniones tales como un reactivo de Grignard sustituido de forma apropiada se añaden de forma selectiva al grupo amida carbonilo de **22** para formar la cetona **23**. El

grupo terc-butoxicarbonilo de **23** se elimina con ácido trifluoroacético en diclorometano para formar la amina **24**, que reacciona con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como diisopropiletilamina en un disolvente aprótico como CH₃CN para dar la cetona **25**.

- 5 Se forma un carbanión in situ mediante desprotonación de un nitrilo **26** sustituido de forma apropiada con una base fuerte tal como butilitio en un disolvente aprótico tal como THF a -78° C. Este se añade al grupo carbonilo de **25** para dar el hidroxi nitrilo **27**. La activación del grupo hidroxilo de **7** con oxiclورو de fósforo en presencia de una base tal como piridina efectúa la eliminación para dar la olefina **28**.

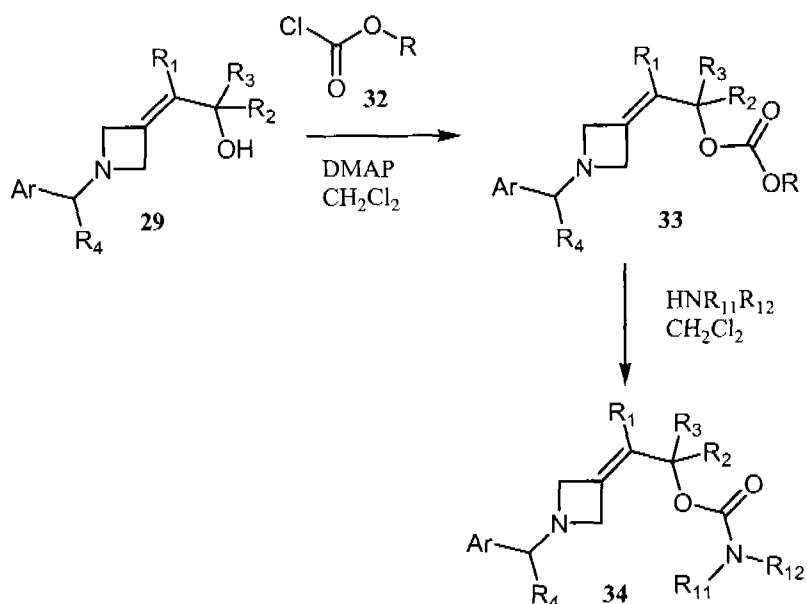
Esquema 10



- 10 En el esquema 10, se añaden agentes reductores tal como hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente aprótico tal como diclorometano de forma selectiva al éster carbonilo de **8** para dar el alcohol alílico **29**. Activación del grupo hidroxilo de **29** con anhídrido metanosulfónico en presencia de una base tal como formas de piridina y desplazamiento del mesilato con un nucleófilo tal como cianuro de sodio en un disolvente tal como el acetonitrilo forma el nitrilo **30**. El nitrilo se desprotona con una base fuerte
- 15 tal como LHMDs en un disolvente inerte tal como THF a temperaturas bajas y el carbanión resultante

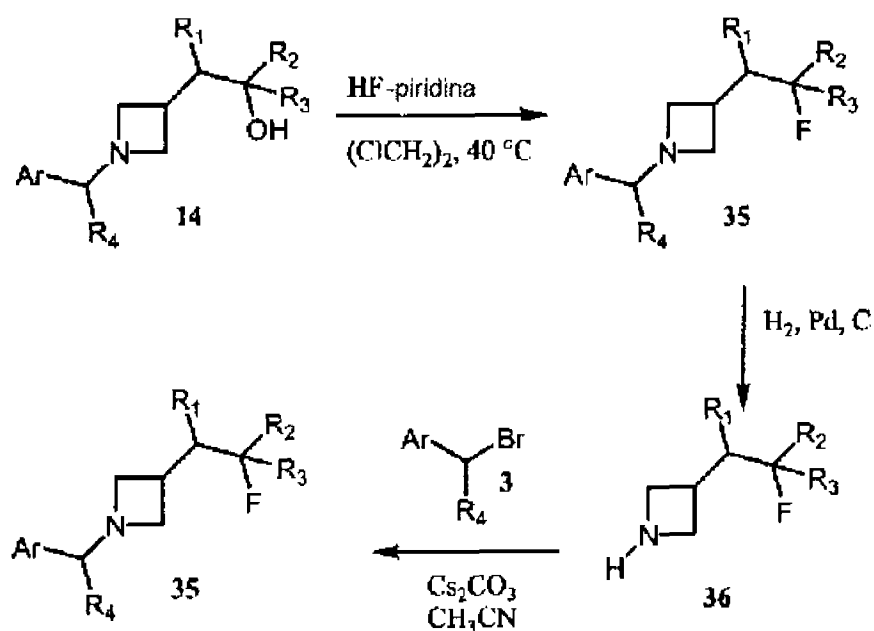
reacciona con electrófilos tales como un yoduro de alquilo sustituido de forma apropiada para dar **31**. El compuesto **31** se puede someter a una segunda ronda de desprotonación/alquilación para formar **28**.

Esquema 11



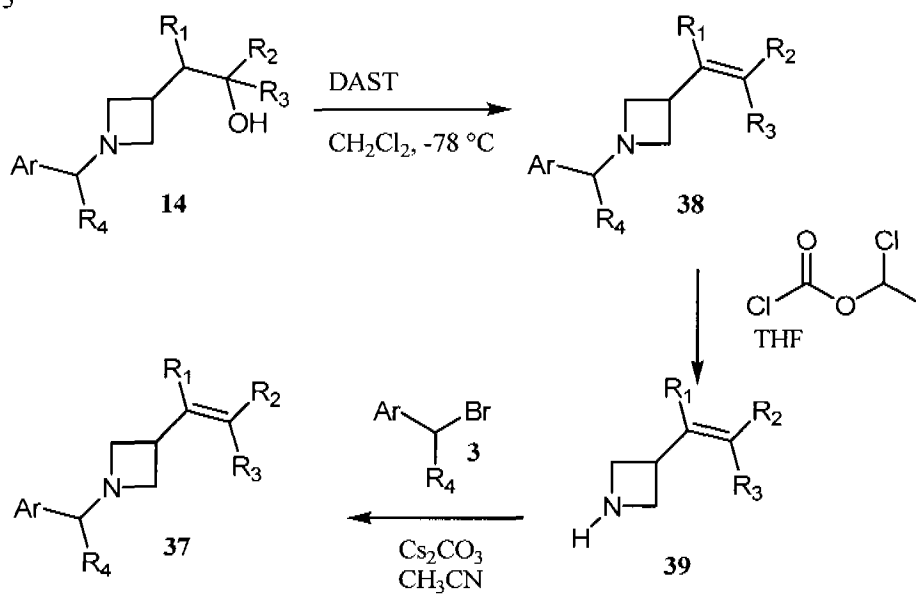
- 5 En el esquema 11, el grupo hidroxilo de **29** se hace reaccionar con un cloroformato sustituido de forma apropiada para dar el carbonato **33** correspondiente. Cuando **32** es cloroformato de 4-nitrofenilo, el carbonato **33** resultante se hace reaccionar con nucleófilos tales como aminas primarias y secundarias en un disolvente inerte tal como diclorometano para formar los carbamatos correspondientes **34**.

Esquema 12



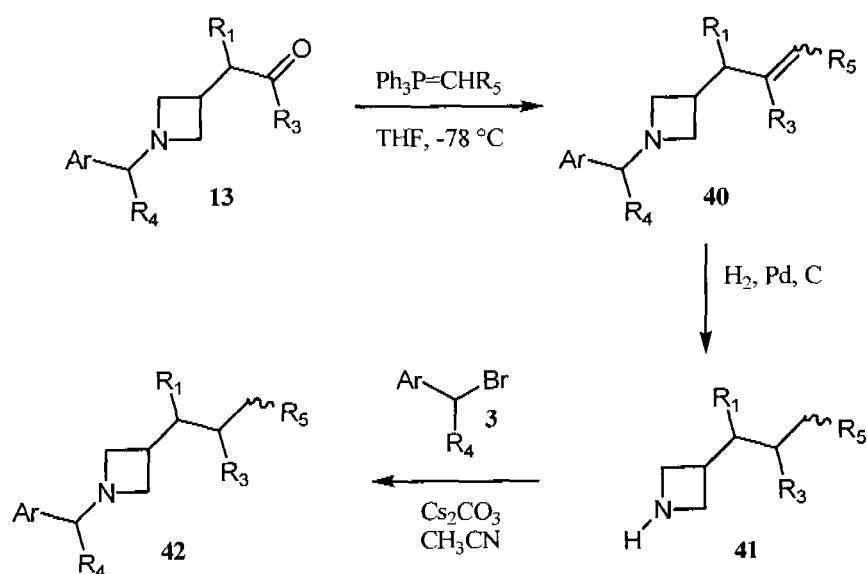
En el esquema 12, el grupo hidroxilo del compuesto 14 reacciona con tratamiento con complejo HF-piridina en un disolvente tal como dicloroetano a 40°C para formar el fluoruro 35 correspondiente.

- 5 Para cambiar la sustitución en el nitrógeno de la azetidina, el sustituyente presente en N se puede eliminar mediante hidrogenación con un catalizador tal como Pd sobre carbón vegetal al 10% para dar la amina 36. En el último caso, el grupo alquilo se puede reemplazar mediante alquilación con el mismo o un bromuro 3 sustituido de forma diferente en condiciones descritas en el esquema 7 para dar 35. Esquema 13



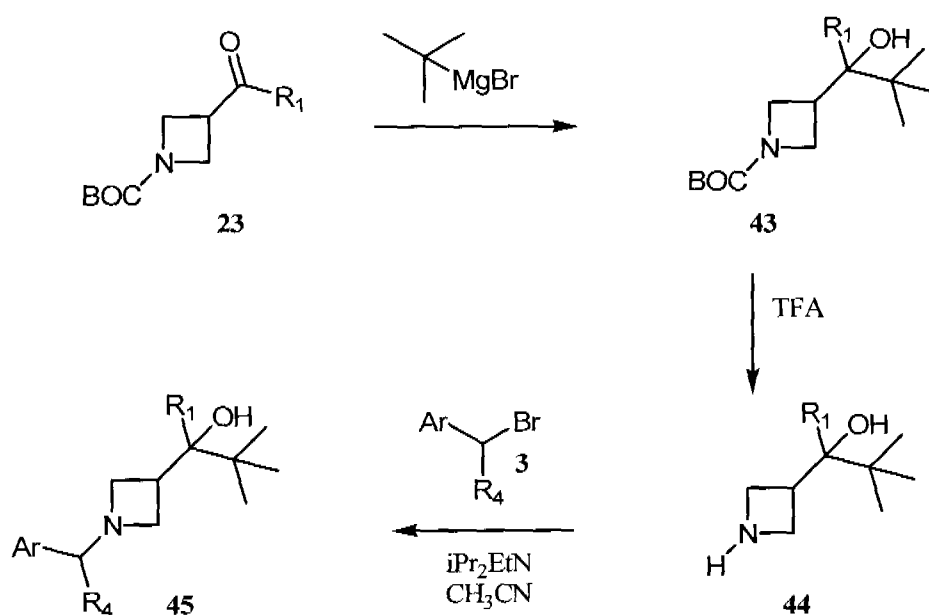
En el esquema 13, el grupo hidroxilo del compuesto 14 se puede eliminar mediante tratamiento con DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) en un disolvente inerte tal como dicloroetano para formar la olefina 37. Para cambiar la sustitución en el nitrógeno de la azetidina, el sustituyente presente en N se puede eliminar mediante cloroformato de 1-cloroetilo para dar la amina 39 y el grupo alquilo se puede reemplazar mediante alquilación con el mismo o un bromuro 3 sustituido de forma diferente en condiciones descritas en el esquema 7 para dar 37.

Esquema 14



En el esquema 14, el grupo carbonilo del compuesto 13 se transformó en la olefina mediante condensación con un reactivo de Wittig tal como bromuro de metiltrifenilfosfonio que se ha desprotonado con una base fuerte tal como *n*-butillitio para dar la olefina 40. Hidrogenación con un catalizador tal como Pd sobre carbón vegetal al 10% reduce la olefina y puede eliminar el sustituyente en N para dar la amina 41. En el último caso, el grupo alquilo se puede restaurar mediante alquilación con el bromuro 3 en las condiciones descritas en el esquema 7 para dar 42.

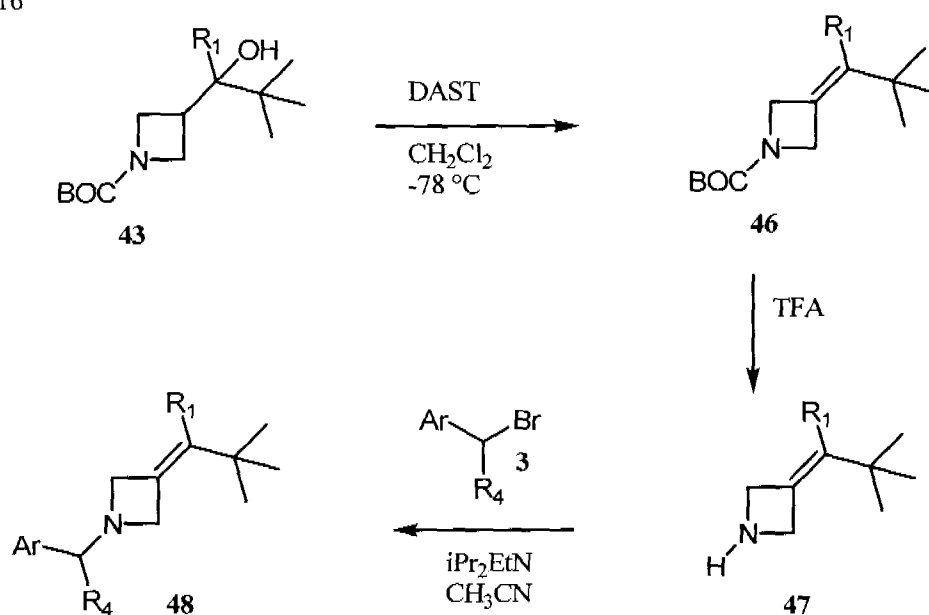
Esquema 15



En el esquema 15, se añade un carbanión tal como bromuro de terc-butilmagnesio al grupo carbonilo del compuesto **23** (esquema 7) en un disolvente tal como THF para dar el aducto hidroxilo **43**.

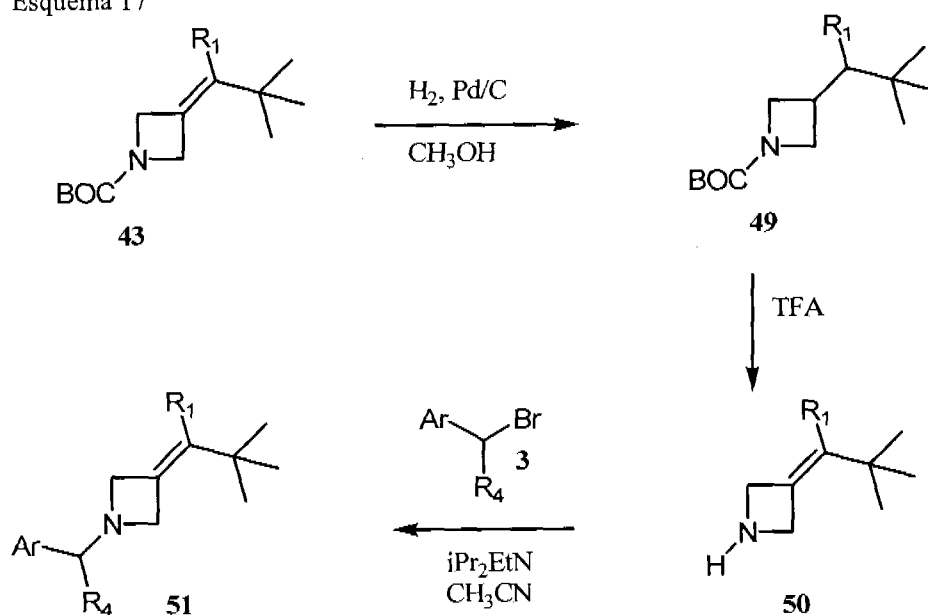
- 5 El grupo terc-butoxicarbonilo de **43** se elimina con ácido trifluoroacético en diclorometano para formar la amina **44**, que reaccionar con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como diisopropiletilamina o Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico como CH_3CN para dar el alcohol **45**.

Esquema 16



- En el esquema 16, el grupo hidroxilo del compuesto **43** (esquema 16) se elimina mediante tratamiento con DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) en un disolvente tal como diclorometano para dar la olefina **46**. El grupo terc-butoxicarbonilo de **46** se elimina con ácido trifluoroacético en diclorometano para formar la amina **47**, que reacciona con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como diisopropiletilamina o Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico como CH_3CN para dar el alcohol **48**.

Esquema 17

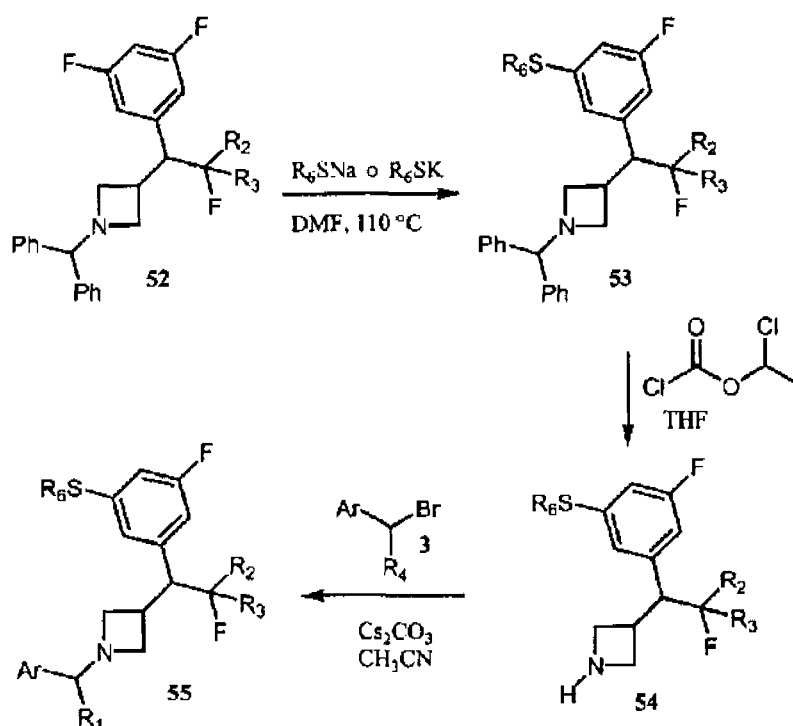


10

- En el esquema 17, la olefina del compuesto **43** (esquema 16) se reduce mediante hidrogenación usando un catalizador tal como Pd sobre carbón vegetal al 10% para dar el compuesto **49** saturado. El grupo terc-butoxicarbonilo de **46** se elimina con ácido trifluoroacético en diclorometano para formar la amina **50**, que reacciona con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como diisopropiletilamina o Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico como CH_3CN para dar el alcohol **51**.

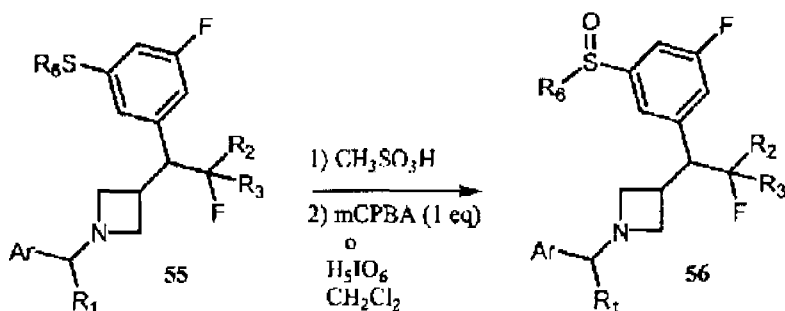
- Cuando R_1 es un grupo arilo sustituido de forma apropiada, tal como 3,5-difluorofenilo o 3-bromo-5-fluorofenilo, ese grupo arilo se puede modificar adicionalmente como se representa en los siguientes esquemas.

- Esquema 18



En el esquema 18, un buen nucleófilo tal como la sal de sodio o potasio de un tiol desplazará uno o ambos fluoruros de arilo de un intermedio tal como el compuesto **52** para dar el sulfuro **53**. El grupo benzhidrido de **53** se elimina mediante tratamiento con cloroformato de 1-cloroetilo en un disolvente tal como tetrahydrofurano y la amina **54** resultante reacciona con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como diisopropiletilamina o Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico como CH_3CN para dar el sulfuro **55**.

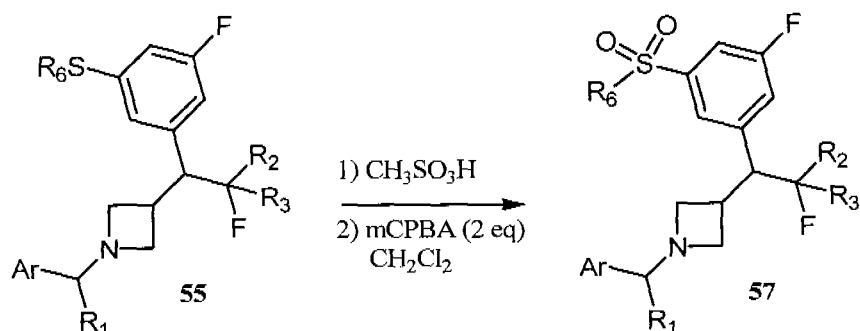
Esquema 19



En el esquema 19, el sulfuro del compuesto **55** se oxida parcialmente en el sulfóxido **56**. Antes de la oxidación, el grupo amino de **56** se debe protonar con un ácido fuerte tal como ácido metanosulfónico en un disolvente tal como diclorometano. Una vez ha tenido lugar la protonación, el

sulfuro se puede oxidar en el sulfóxido con un oxidante tal como ácido peryódico o mediante adición de una cantidad limitada de un oxidante más fuerte tal como ácido 3-cloroperbenzoico.

Esquema 20

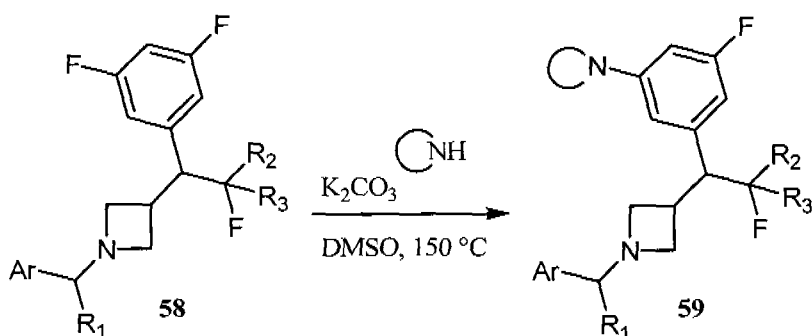


5

En el esquema 20, el sulfuro del compuesto **55** se oxida completamente en la sulfona **57**. Antes de la oxidación, el grupo amino de **55** se debe protonar con un ácido fuerte tal como ácido metanosulfónico en un disolvente tal como diclorometano. Una vez ha tenido lugar la protonación se puede oxidar el sulfuro en la sulfona **57** con un exceso de un ácido 3-cloroperbenzoico oxidante en diclorometano.

10

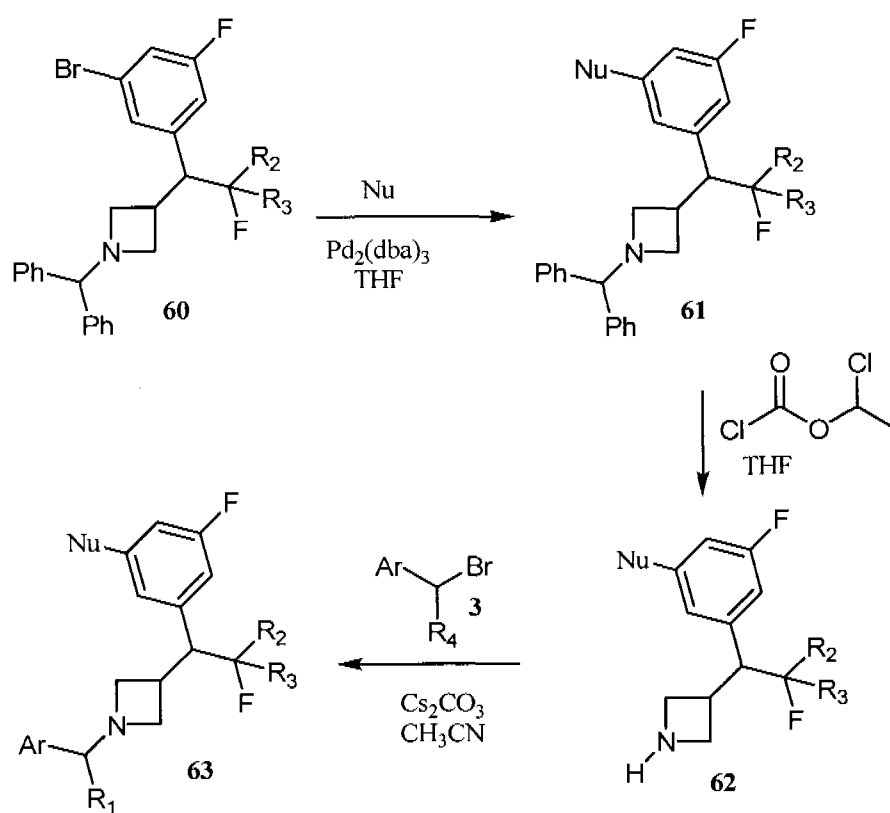
Esquema 21



En el esquema 21, el grupo nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno tal como imidazol o 1,2,4-triazol desplazará uno o ambos fluoruros de arilo de un intermedio tal como el compuesto **58** a altas temperaturas en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido y en presencia de una base tal como carbonato de potasio para dar las aminas **59**.

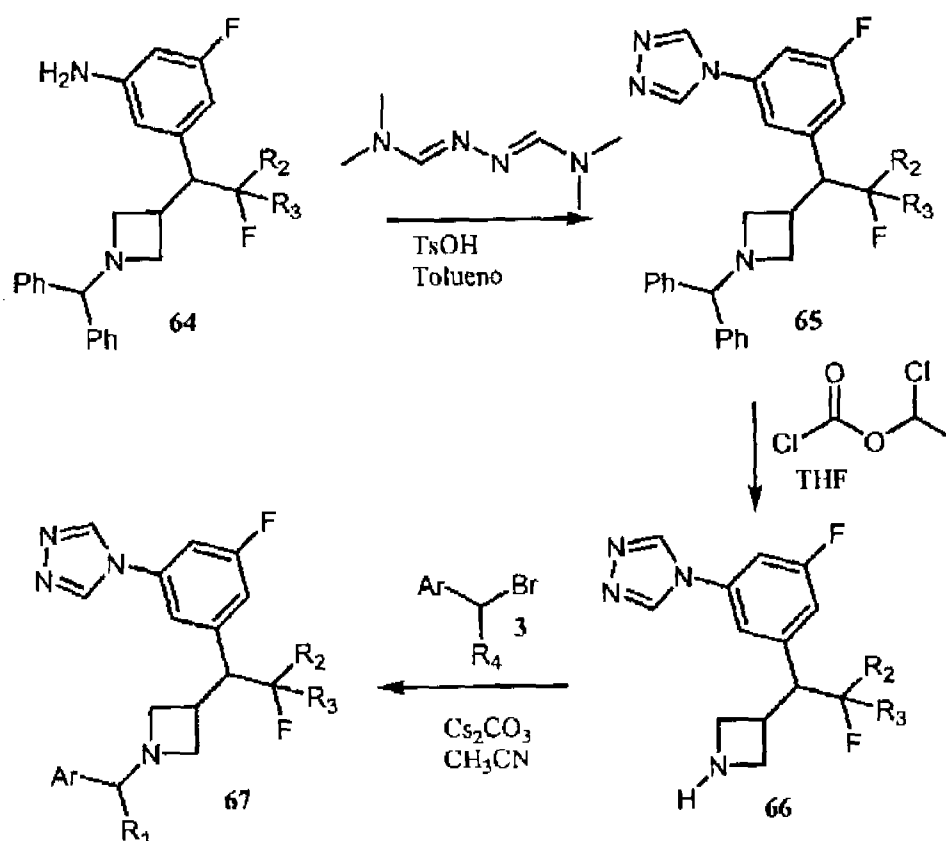
15

Esquema 22



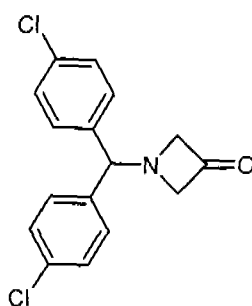
En el esquema 22, el grupo bromo del compuesto **60** se puede reemplazar de forma selectiva por un nucleófilo tal como $\text{Zn}(\text{CN})_2$ o LHMDS en presencia de un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ para dar el análogo **61** sustituido con arilo correspondiente. El grupo benzhidrido de **50** se elimina mediante tratamiento con cloroformato de 1-cloroetilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano y la amina **62** resultante reacciona con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como diisopropiletilamina o Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico como CH_3CN para dar **63**.

Esquema 23



En el esquema 23, el grupo amino del compuesto **64** (esquema 22) se puede transformar en un heterociclo tal como 1,3,4-triazol **65** mediante tratamiento con un reactivo tal como *N'*-[(1*E*)-(dimetilamino)metilen]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida en presencia de un catalizador ácido a temperatura elevada en un disolvente inerte tal como tolueno. El grupo benzhidrido de **65** se elimina mediante tratamiento con cloroformato de 1-cloroetilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano y la amina **66** resultante reacciona con un bromuro de alquilo sustituido de forma apropiada en presencia de una base suave tal como diisopropiletilamina o Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico como CH_3CN para dar **67**.

PREPARACIÓN 1



1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-onaEtapa 1: Azetidin-3-ol

Se presurizó una mezcla de 15 g (62,76 mmol) de 1-benzhidrilazetan-3-ol (1) y 3,5 g de paladio sobre carbón activado (10%) en 130 ml de metanol hasta 0,34 MPa (50 psi) con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Tras eliminar el catalizador, se concentró la solución para eliminar el metanol. Se lavó el residuo con hexanos/éter (1/1) para dar el compuesto del título; RMN¹ (CD₃OD) δ 2,09 (s, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,75 (m, 1H).

10 Etapa 2: 1-[Bromo(4-clorofenil)metil]-4-clorobenceno

Se añadió lentamente a una solución de 15,14 g (59,3 mmol) de bis(4-clorofenil)metanol en 100 ml de cloruro de metileno una solución de 71,2 ml de BBr₃ (71,2 mmol, 1M en CH₂Cl₂). Se agitó la solución durante 1 h a 0° C. Luego se añadió 60 ml de agua para desactivar la reacción y se vertió la mezcla de reacción en 200 ml de cloruro de metileno. Se extrajo la capa de agua con cloruro de metileno (60ml, dos veces cada una) y se secó la capa orgánica reunida sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título; RMN¹ (CDCl₃) δ 6,24 (s, 1H), 7,36 (d, 4H, J = 8,7 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

Etapa 3: 1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ol

Se agitó rápidamente la mezcla de reacción de 22,30 g (70,5 mmol) de 1-[bromo(4-clorofenil)metil]-4-clorobenceno, 5,67g (77,6 mmol) de azetidin-3-ol (2) y 18,4 ml (105,75 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 250 ml de acetonitrilo durante 1,5 h a temperatura ambiente hasta 91° C. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo/amoniaco (2M en MeOH) = 100/30/0,5 para dar el compuesto del título; RMN¹ (CDCl₃) δ 2,03 (s, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,34 (m, 4H).

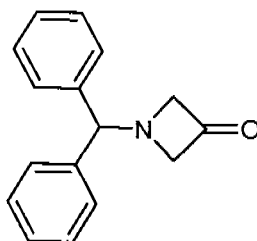
Etapa 4: 1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona

Se añadió lentamente a una solución de 6,3 ml (71,42 mmol) de cloruro de oxalilo en 250 ml de cloruro de metileno 10,15 ml (142,84 mmol) de DMSO a -78° C y se agitó durante 20 minutos. Se añadió a esto una solución de 11 g (35,7 mmol) de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ol en 30 ml de cloruro de

metileno y se agitó la mezcla durante 30 minutos a -78°C . Luego se añadió 24,7 ml (178,56 mmol) de trietilamina a -78°C y se agitó la mezcla durante 1 hora a -78°C antes de calentar hasta temperatura ambiente. Se vertió la solución en 500 ml de éter y se lavó con 50 ml de NaHCO_3 acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título.

5

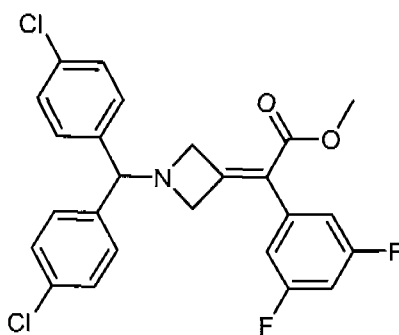
PREPARACIÓN 2

1-[bis(4-fenil)metil]azetidín-3-ona

Preparada a partir de 1-[bis-fenilmetil]azetidín-3-ol como se describe en la etapa 5 de la preparación 1; espectro de masas: $m/e = 238 (M+1)$.

10

PREPARACIÓN 3

{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metiloEtapas 1: (3,5-Difluorofenil)acetato de metilo

- 15 Se calentó una solución de 5,0 g (29,1 mmol) de ácido 3,5-difluorofenilacético y una solución de 20 ml (80 mmol) de HCl en dioxano (4M) en 60 ml de metanol a reflujo durante 6 h. Después de enfriar, se concentró la solución y se vertió el residuo en 200 ml de éter / acetato de etilo (1/1). Se lavó la capa orgánica con 20 ml de agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título.

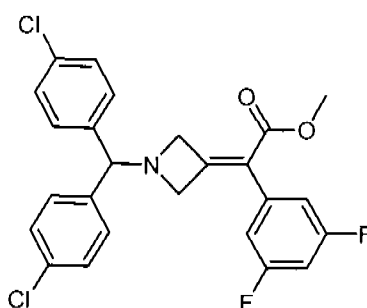
Etapa 2: {1-[Bis(4-clorofenil)metil]-3-hidroxiazetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

Se enfrió una solución de 2 ml de butililitio 1,6 M en hexano y 2 ml de THF seco hasta -78°C en nitrógeno. A esto se añadió una solución de 0,626 g (3,2 mmol) de (3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 4 ml de THF y se agitó la solución a -78°C . Después de 20 minutos, se añadió una solución de 6,00 g (1,95 mmol) de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona en 4 ml de THF y se agitó la solución a -78°C . Después de 1 h, se desactivó la reacción mediante adición de 10 ml de solución de NH_4Cl saturada y 20 ml de éter. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con éter. Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se filtró el residuo a través de un lecho de gel de sílice usando éter-hexano al 25% para dar el compuesto del título; RMN^1 (CDCl_3) δ 2,91 (d, 1H $J = 8,3$ Hz), 3,14 (d, 1H $J = 8,0$ Hz), 3,17 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 3,32 (d, 1H $J = 7,8$ Hz), 3,74 (s, 3H), 4,03 (s, a, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,6,89 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,38 (m, 4H); espectro de masas: $m/e = 492$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 494 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

Etapa 3: {1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

Se agitó una solución de 0,71 g (1,44 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-hidroxiazetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo, 0,295 g (1,73 mmol) de anhídrido de metanosulfonilo, y 0,400 ml de piridina en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante la noche. A esto se añadió 0,400 ml de diazabicycloundecano y la solución permaneció en agitación a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre éter y agua y se lavó la capa acuosa con 20 ml de éter. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se reunieron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. Se filtró el residuo a través de un lecho de gel de sílice usando éter-hexano al 20% para dar el compuesto del título; RMN^1 (CDCl_3) δ 3,67 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,38 (m, 4H); espectro de masas: $m/e = 474$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 476 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

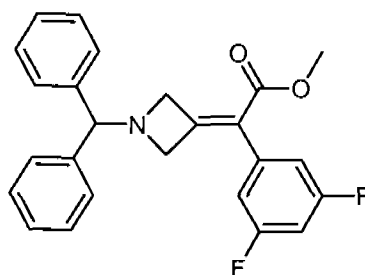
PREPARACIÓN 4



{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

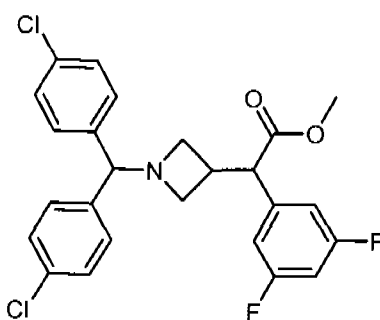
Se añadió a una solución de 3,83 g (20,57 mmol) de (3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 30 ml de THF una solución de 8,6 ml (21,51 mmol) de butilitio (solución 2,5 M en hexanos) y se agitó durante 30 minutos a -78°C . Se añadió una solución de 5,73 g (18,7 mmol) de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ona (7) en 10 ml de THF y se agitó la solución durante 2 h a -78°C . Luego se añadió 2,28 g (18,6 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, 3,3 ml (18,7 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 3,0 ml (37,4 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y se agitó la solución durante 1 h cuando se calentó de -78°C hasta temperatura ambiente. Se calentó luego la mezcla de reacción hasta 45°C y se agitó durante 2,5 h más. Se vertió la mezcla en 250 ml de éter y se lavó con 50 ml de NaHCO_3 acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 15 : 1 para dar el compuesto del título; RMN^1 (CDCl_3) δ 3,67 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,38 (m, 2H); espectro de masas: $m/e = 474$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 476 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

PREPARACIÓN 5

(3,5-Difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato de metilo

Preparado a partir de 1-[bis(4-fenil)metil]azetidin-3-ona (preparación 2) mediante procedimientos descritos en las etapas 1-3 de la preparación 3; espectro de masas: $m/e = 406$ ($M+1$).

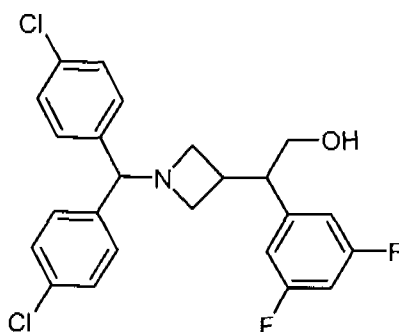
PREPARACIÓN 6

{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

Se añadió lentamente a una solución de 5,0 g (10,54 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 60 ml de MeOH y 15 ml de CH₂Cl₂ 798 mg (21,08 mmol) de NaBH₄. Se agitó la solución durante 5 h a 0° C, luego se vertió en 250 ml de éter y se lavó con 50 ml de NaHCO₃ acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo

- 5 mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo para dar el compuesto del título; RMN¹ (CDCl₃) δ 2,68 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,86 (d, J = 11 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,24 - 7,34 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 476 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 478 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

PREPARACIÓN 7



10

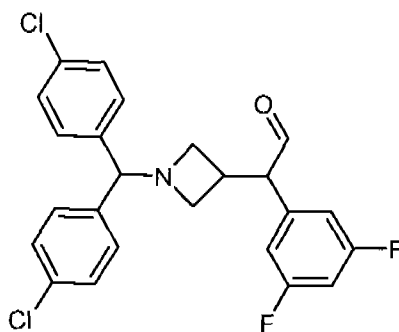
2-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)etanol

Se añadió a una solución de 1,47 g (3,09 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 25 ml de THF una solución de 3,1 ml (3,1 mmol) de LiAlH₄ (solución 1M en THF). Se agitó la solución durante 10 minutos a 0° C. Se añadió luego 4 g de sulfato de sodio

15 decahidratado para desactivar la reacción y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título; RMN¹ (CDCl₃) δ 3,99 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,30-6-7,40(m, 8H); espectro de masa: m/e = 446 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 448 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

20

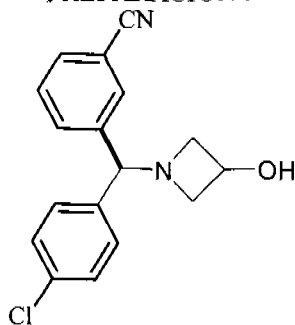
PREPARACIÓN 8



{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}(3,5-difluorofenil)acetaldehído

- Se añadió lentamente a una solución de 0,92 ml (10,5 mmol) de cloruro de oxalilo en 60 ml de cloruro de metileno 1,49 ml (20,96 mmol) de DMSO a -78° C y se agitó durante 20 minutos. Luego se añadió una solución de 2,35 g (5,24 mmol) de 2-{1-[bis(4-clorofenil) metil]azetidín-3-il}(3,5-difluorofenil)etanol en 10 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción anterior. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -78° C. Luego se añadió 3,62 ml (26,2 mmol) de trietilamina a -78° C y se agitó la mezcla durante 1 h a -78° C hasta temperatura ambiente. Esto se vertió en 200 ml de éter y se lavó con 30 ml de NaHCO₃ acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título. RMN¹ (CDCl₃) δ 2,74 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,85 (d, J = 10Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 6,71- 6,85 (m, 3H), 7,24- 7,33 (m, 8H), 9,66 (s, 1H); espectro de masas: m/e = 446 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 448 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

PREPARACIÓN 9

15 3-[(S)-(4-Clorofenil)(3-hidroxiazetidín-1-il)metil]benzonitriloEtapas 1 N-[(1E)-(3-cianofenil)metilen]-2-metilpropan-2-(R)sulfinamida

- Se agitó una solución de 19,0 g (157 mmoles) de (R)-(+)-2-metilpropan-2-sulfinamida y 89,0 g (314 mmoles) de tetraisopropóxido de titanio en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió una solución de 21,6 g (165 mmoles) de 3-formilbenzonitrilo en 10 ml de CH₂Cl₂, y se agitó la solución a temperatura ambiente. Después de 18 horas se desactivó la reacción mediante la adición de 30 ml de salmuera y se agitó la solución rápidamente durante 15 minutos. Se filtró la mezcla a través de un lecho de CELITE y se lavó el residuo con 300 ml de CH₂Cl₂. Se lavaron con salmuera los extractos orgánicos reunidos, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se filtró el residuo a través de un lecho de gel de sílice usando acetato de etilo-hexano al 20% para dar el compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 7,65 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H); espectro de masas: m/e = 235 (M+1).

Etapas 2 N-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]-2-metilpropan-2-(R)-sulfinamida

- Se enfrió una solución de 20 g (85,4 mmoles) de N-[(1E)-(3-cianofenil)metilen]-2-metilpropan-2-(R)sulfinamida en 1000 ml de tolueno y 400 ml de éter hasta -60° C en un baño de hielo seco - acetona. Luego se añadió 170 ml de una solución 1M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en éter a una velocidad

tal que la temperatura permaneció entre -60°C y -50°C y se agitó la reacción a -60°C durante 6 h. Se desactivó la reacción mediante la adición de 300 ml de solución de NH_4Cl saturada y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con alícuotas de 300 ml de solución de NH_4Cl saturada y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se filtró el residuo a través de un lecho de gel de sílice usando

- 5 acetato de etilo hexanos de 10 a 30% para dar el compuesto del título con de $> 96\%$ como se determinó mediante columna ChiralPak AD analítica; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,27 (s, 9H), 3,76 (s, 1H), 5,65 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 7,24-7,7 (m, 8H).

Etapa 3 3-[(S)-amino(4-clorofenil)metil]benzonitrilo

- Se añadió a una solución de 850 mg (2,45 mmoles) de *N*-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]-2-metilpropan-2-(R)-sulfonamida en 20 ml de CH_3OH 2,5 ml de HCl 4M en dioxano. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego se diluyó con 40 ml de éter. Se recogieron los sólidos mediante filtración y luego se disolvieron en una mezcla de 40 ml de éter y 25 ml de solución de Na_2CO_3 saturada. Se lavó la capa acuosa con dos porciones de 20 ml de éter- CH_2Cl_2 3:1. Se secaron las capas orgánicas reunidas sobre Na_2CO_3 y se concentraron para dar el compuesto del título como un
- 10 aceite; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,6 (s, 2H, a), 5,24 (s, 1H), 7,24-7,78 (m, 8H).

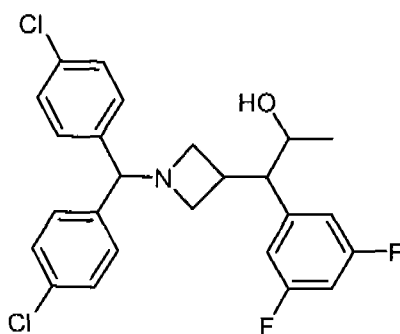
Etapa 4 3-[(S)-[(3-Cloro-2-hidroxipropil)amino](4-clorofenil)metil]benzonitrilo

- Se agitó una solución de 14,0 g (58 mmoles) de 3-[(S)-amino(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y 10,8 g (120 mmoles) de epiclorhidrina en 200 ml de metanol en oscuridad durante 72 horas. Se repartió la solución entre CH_2Cl_2 y agua y se separaron las capas. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se
- 20 concentró para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación; 335 ($M+1$, ^{35}Cl); 337 ($M+1$, ^{37}Cl).

Etapa 5 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]benzonitrilo

- Se repartió una solución de 8,0 g (24,0 mmoles) de 3-[(S)-[(3-cloro-2-hidroxipropil)amino](4-clorofenil)metil]benzonitrilo y 11,7 g (36 mmoles) de Cs_2CO_3 en 50 ml de CH_3CN seco entre dos tubos
- 25 de microondas de 80 ml. Se irradiaron los tubos en un horno microondas (con colina) a 160°C durante 8 h. Se filtraron las muestras y se lavaron los sólidos con 20 ml de CH_3CN y luego 20 ml de CH_2Cl_2 . Se concentraron los filtrados reunidos y se repartió el residuo entre 300 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con 100 ml de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se
- 30 purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10-20% en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título como un aceite claro; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,6 (s, 2H, a), 5,24 (s, 1H), 7,24-7,78 (m, 8H), 2,89 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 7,2-7,8 (m, 8H).

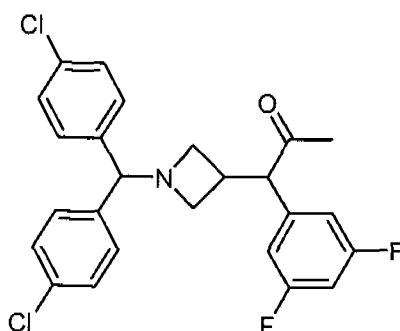
EJEMPLO 1



1-[1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il]-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol

- Se añadió a una solución de 790 mg (1,77 mmol) de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}(3,5-difluorofenil)acetaldehído en 20 ml de THF lentamente una solución de 1,18 ml (3,54 mmol) de cloruro de metilmagnesio (solución 3,0 M en THF) a -78°C y se agitó durante 1 h. Se calentó la mezcla de reacción hasta 0°C durante 1 h y se añadió 3 g de sulfato de sodio decahidratado para desactivar la reacción, seguido de agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la reacción y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetona = 8 : 1 para dar el compuesto del título. RMN¹ (CDCl_3) δ 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 4H); espectro de masas: m/e = 462 (M+1 ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 464 (M+1 ^{35}Cl , ^{37}Cl).

EJEMPLO 2



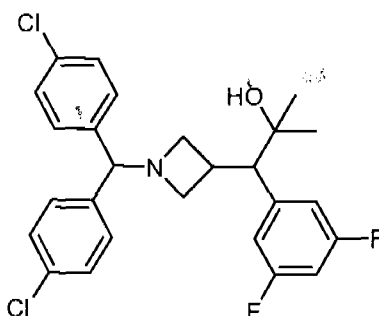
- 15 1-[1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il]-1-(3,5-difluorofenil)acetona

- Se añadió lentamente a una solución de 110 μl (1,26 mmol) de cloruro de oxalilo en 10 ml de cloruro de metileno 180 μl (2,52 mmol) de DMSO a -78°C , seguido de agitación durante 20 minutos. Luego se añadió una solución de 292 mg (0,63 mmol) de 1-[1-[bis(4-clorofenil) metil]azetidín-3-il]-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol en 2 ml de cloruro de metileno a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 30 minutos a -78°C . Luego se añadió 435 μl (3,15 mmol) de trietilamina a -78°C y se agitó la mezcla durante 1 h mientras se calentaba de -78°C hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en

30 ml de éter y se lavó con 5 ml de NaHCO_3 acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título. RMN (CDCl_3) δ 2,09 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,90 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 6,73 - 6,77 (m, 3H), 7,24 - 7,33 (m, 8H); espectro de masas: $m/e = 460$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 462 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

5

EJEMPLO 3



1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

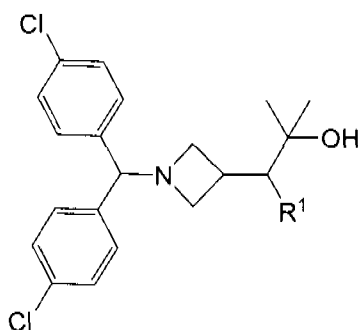
Se añadió lentamente a una solución de 230 mg (0,5 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)acetona en 10 ml de THF una solución de 0,42 ml (1,25 mmol) de cloruro de metilmagnesio (solución 3,0 M en THF) a -78°C y se agitó durante 1 h. Se lavó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h, seguido de adición de 1 g de sulfato de sodio decahidratado para desactivar la reacción, y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción desactivada y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetona = 8 : 1 para dar 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol racémico como un sólido blanco. Se separaron los enantiómeros mediante una columna quirál (columna OJ con hexanos / alcohol etílico); RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,06 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,29 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 2,74 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 2,82 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 3H), 7,21-7,33 (m, 8H); espectro de masas: $m/e = 476$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 478 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

20

EJEMPLOS 4-7

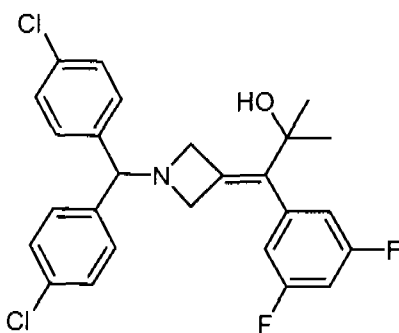
Se prepararon los siguientes compuestos usando los procedimientos descritos en las preparaciones 4, 6 a 8 y ejemplos 1 a 3, partiendo del acetato de arilo o heteroarilo sustituido de forma apropiada.

25



Ejemplo	Nombre	R ¹	Espectro de masas m/e
4	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol		458 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 460 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
5	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3-clorofenil)-2-metilpropan-2-ol		474 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 476 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
6	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-metil-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]propan-2-ol		518 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 520 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
7	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-metil-1-piridin-3-ilpropan-2-ol		441 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 443 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)

EJEMPLO 8



1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

- 5 Se enfrió una solución de 1,15 g (2,43 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo (preparación 5) en 10 ml de éter etílico seco hasta -78° C en nitrógeno. Se añadió gota a gota, 3,1 ml de una solución 1 M de metillitio en éter. Después de 30 minutos, se añadió

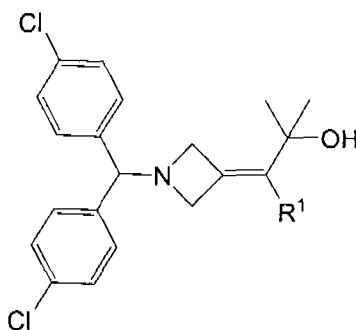
gota a gota otros 3,1 ml de la solución 1 M de metilítio en éter y se agitó la solución a -78°C durante 30 minutos. Se desactivó la reacción mediante adición de agua y se repartió la mezcla entre éter y agua. Se lavó el extracto acuoso con éter y se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre una columna Waters

- 5 RCM (gel de sílice de 5 micrómetros, 20 mm x 10 cm) usando una mezcla 2:1 de hexano y hexano-metil terc-butil éter-acetonitrilo 5:4:1. Se reunieron las fracciones homogéneas y se concentraron para dar el compuesto del título; RMN ^{1} (CDCl_3) δ 1,35 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,34 (m, 4H); espectro de masas: $m/e = 474$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 476 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

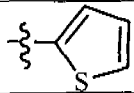
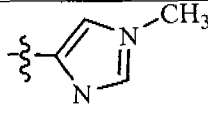
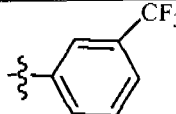
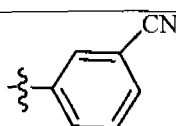
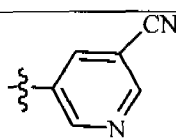
10

EJEMPLO 9

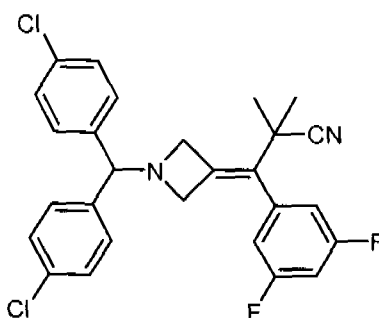
Partiendo de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ilidn}(3-fluorofenil)acetato (como en la preparación 4) se prepararon los siguientes mediante el procedimiento del ejemplo 8



Ejemplo	Nombre	R ¹	Espectro de masas m/e
9	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-1-(3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol		456 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl); 458 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl)
10	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-1-(3-clorofenil)-2-metilpropan-2-ol		472 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl); 474 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl)
11	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol		456 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl); 458 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl)
12	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-2-metil-1-piridin-3-ilpropan-2-ol		439 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl); 441 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl)
13	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-2-metil-1-tien-3-ilpropan-2-ol		444 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl); 446 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl)

14	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-2-metil-1-tien-2-ilpropan-2-ol		444 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 446 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
15	1-{1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-2-metil-1-(1-metil-1H-imidazol-4-ilpropan-2-ol		442 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 444 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
16	1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-2-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol		506 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 508 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
17	3-(1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-2-hidroxi-2-metilpropil)benzonitrilo		463 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 465 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
18	5-(1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinonitrilo		464 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 466 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)

EJEMPLO 19



3-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo

5 Etapa 1: 3-{[Metoxi(metil)amino]carbonil}azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió a una solución de 980 mg (4,87 mmol) de ácido boc-azetidin-3-carboxílico, 951 mg (9,75 mmol) de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina, 329 mg (2,435 mmol) de HOBt y 1,87g (9,75 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida en 30 ml de CH₂Cl₂ 2,54 ml (44,61 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a 0° C y se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Luego se vertió la mezcla de reacción en 100 ml de éter y se lavó con 20 ml de NaHCO₃ acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹ (CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 3,23 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,09 (m, 2H).

Etapa 2: 3-(3,5-Difluorobenzoyl)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió una solución de 1,19 g (4,87 mmol) de 3-[[metoxi(metil)amino]carbonil] azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 15 ml de THF a una solución de 14,6 ml (7,31 mmol) de bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (0,5 M en THF). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 0° C, luego se vertió en 100 ml de éter y se lavó con 10 ml de agua. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título. RMN¹ (CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 4,08 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 7,38 (m, 2H).

10

Etapa 3: Azetidin-3-il(3,5-difluorofenil)metanona

Se agitó una solución de 400 mg (1,35 mmol) de 3-(3,5-difluorobenzoyl)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 6 ml de HCl en dioxano (4 M) y 2,5 ml de TFA durante 4 h a 50° C. Se concentró la mezcla de reacción, y se lavó el residuo con hexanos / éter (1/1) para dar el compuesto del título. Espectro de masas: m/e = 199 (M+1).

15

Etapa 4: {1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)metanona

Se agitó rápidamente la mezcla de reacción de 377 mg (1,19 mmol) de 1-[bromo(4-clorofenil)metil]-4-clorobenceno (preparación 1, etapa 2), 280 mg (1,19 mmol) de azetidin-3-il(3,5-difluorofenil)metanona y 0,49 ml (2,83 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 8 ml de acetonitrilo durante 1,5 h a temperatura ambiente hasta 91° C. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 9/1 para dar el compuesto del título. RMN¹ (CDCl₃) δ 3,37 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,28-7,39 7,34 (m, 10H). Espectro de masas: m/e = 432 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 435 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

20

25

Etapa 5: 3-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-(3,5-difluorofenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo

Se añadió a una solución de 84 µl (0,928 mmol) de isobutironitrilo en 2 ml de THF una solución de 370 µl (0,928 mmol) de butillitio (solución 2,5 M en hexanos), seguido de agitación durante 50 minutos de -55° C a -40° C. Luego se añadió una solución de 334 mg (0,773 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)metanona (como en la preparación 6) en THF a -78° C y

30

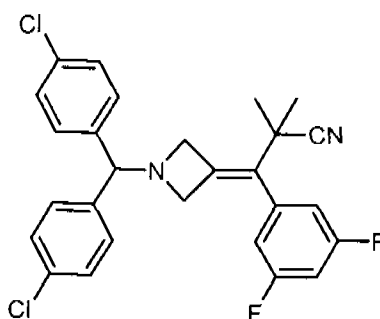
se agitó la solución durante 5 h a -60°C hasta -50°C . Se añadió una solución de 2 ml de NH_4Cl saturado para desactivar la reacción y se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de éter y se lavó con 5 ml de NaHCO_3 acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 4 : 1 para dar el compuesto del título.

- 5 RMN^1 (CDCl_3) δ 1,24 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,58 (a, 1H), 3,12 (a, 1H), 3,40 (a, 2H), 3,60 (a, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,25-7,34 (m, 8H); espectro de masas: $m/e = 501$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 503 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

Etapla 6: 3-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo

- 10 Se calentó la mezcla de reacción de 128 mg (0,255 mmol) de 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidín-3-il}-3-(3,5-difluorofenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo y 3 ml de oxiclورو de fósforo en 5 ml de piridina a reflujo durante 48 horas. Se concentró la solución, se vertió en 30 ml de éter, y se lavó con 5 ml de NaHCO_3 acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 4 : 1 para dar el compuesto del título. RMN^1 (CDCl_3) δ 1,47 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 6,66-6,77 (m, 2H), 7,25-6-7,35 (m, 8H); espectro de masas: $m/e = 483$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 485 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

EJEMPLO 20



- 20 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo

Etapla 1: 2-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etanol

- Se añadió a una solución de 2,11 (4,45 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidín-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 40 ml de hexanos y 40 ml de CH_2Cl_2 una solución de 26,7 ml (26,7 mmol) de DIBAL-H (solución 1 M en THF), seguido de agitación durante 1 hora a -78°C . Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se desactivó mediante adición de 8 g de sulfato de sodio decahidratado, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró la reacción desactivada y se concentró la capa orgánica. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco. RMN^1

(CDCl₃) δ 3,99 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,30-6-7,40 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 446 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 448 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

Etapa 2: 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)propanonitrilo

5

Se agitó la mezcla de reacción de 51 mg (0,114 mmol) de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etanol, 24 mg (0,137 mmol) de anhídrido de metanosulfónico, 14 mg (0,285 mmol) de cianuro de sodio y 11 ul (0,137 mmol) de piridina en 5 ml de acetonitrilo durante 12 h a temperatura ambiente, y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título; RMN¹ (CDCl₃) δ 3,29 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,69-6,75 (m, 3H), 7,29-6-7,7,38 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 455 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 457 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

10

Etapa 3: 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo

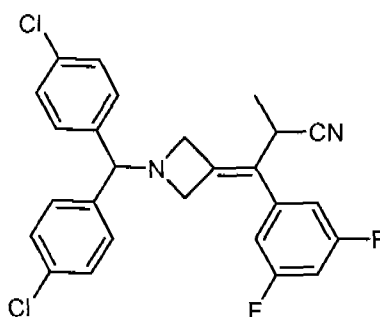
15

Se añadió a una solución de 62 mg (0,136 mmol) de 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)propanonitrilo en 5 ml de THF una solución de 0,41 ml (0,41 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF) y se agitó durante 20 minutos a -78° C. Luego se añadió 30 ul (0,476 mmol) de yodo metano y se agitó durante 2 horas más a -78° C. Se desactivó la mezcla de reacción mediante adición de 1 ml de agua y luego se vertió la mezcla de reacción en 30 ml de éter y se lavó con 5 ml de NaHCO₃ acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 4 : 1 para dar el compuesto del título; RMN¹ (CDCl₃) δ 1,47 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 6,66-6,77 (m, 2H), 7,25-6-7,35(m, 8H); espectro de masas: m/e = 483 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 485 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

20

25

EJEMPLO 21



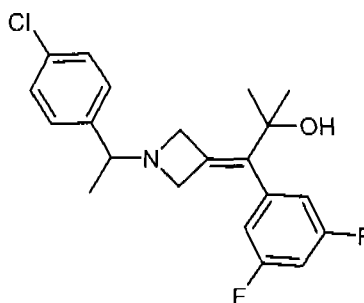
3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilidén}-3-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropanonitrilo

La elución adicional de la columna del ejemplo 20, etapa 2 dio el compuesto del título; ¹RMN (CDCl₃)

δ 1,43 (d, 3H, J=7,3 Hz), 3,54 (q, 1H, J₁ = 15 Hz, J₂ = 7 Hz), 4,09 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 6,74-6,77 (m,

5 3H), 7,29-7,40 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 469 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 471 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

EJEMPLO 22



1-{1-[1-(4-clorofenil)etil]azetidín-3-ilidén}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

10

Etapla 1: Azetidín-3-ilidén(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

Se añadió a una solución de 0,405 g (1 mmol) de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil) azetidín-3-ilidén]acetato de metilo en 2 ml de THF seco 0,284 g (2 mmol) de cloroformato de 1-cloroetilo y se agitó la solución a temperatura ambiente. Después de 1 h se concentró la solución y se trituró el residuo con 2 ml de éter-hexano al 10%. Este se decantó y se disolvió el residuo sólido en metanol y se calentó hasta reflujo durante 6 horas. Se concentró la solución para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato: espectro de masas: m/e = 240 (M+1).

15

Etapla 2: {1-[1-(4-Clorofenil)etil]azetidín-3-ilidén}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

Se agitó una solución de 0,142 g (0,5 mmoles) de azetidin-3-iliden(3,5-difluorofenil)acetato de metilo, 0,142 g (1 mmol) de 4-cloroacetofenona y 0,15 ml (12 mmol) de trietilamina en 5 ml de dicloroetano a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió 0,422 g (2 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se desactivó la reacción mediante adición de solución de KHCO_3 saturada y se repartió la mezcla entre 10 ml de éter y 2 ml de solución de KHCO_3 saturada. Se separaron las capas y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa (Waters Xterra C18, 19 mm x 10 mm) usando un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$ (20:80:0.1 a 60:40:0.1) para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 378$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 380 ($M+1$ ^{35}Cl).

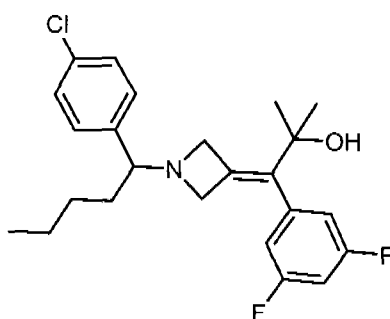
10

Etapas 3: 1-{1-[1-(4-Clorofenil)etil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Se enfrió una solución de 0,02 mg (0,53 mmol) de {1-[1-(4-clorofenil)etil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 2 ml de éter hasta -78°C en nitrógeno. Se añadió a esto 0,8 ml de una solución 1,6 M de metillitio en éter y se agitó la solución a -78°C . Después de 1 hora, se desactivó la solución mediante adición de 1 ml de agua y se repartió la mezcla entre 10 ml de éter y 2 ml de agua. Se lavó la capa acuosa dos veces con 10 ml de acetato de etilo y se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa (Waters Xterra C18, 19 mm x 10 mm) usando un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$ (20:80:0.1 a 60:40:0.1). Se reunieron fracciones homogéneas y se concentraron para dar el compuesto del título. RMN^1 (CDCl_3) δ 1,23 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 6,64-6,74 (m, 3H), 7,24-7,32(m, 4H); espectro de masas: $m/e = 378$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 380 ($M+1$ ^{35}Cl).

25

EJEMPLO 23

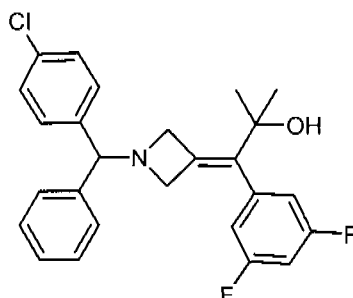


1-{1-[1-(4-Clorofenil)pentil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Preparado a partir de azetidin-3-il(3,5-difluorofenil)acetato de metilo y 1-(4-clorofenil)pentan-1-ona mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 22; espectro de masas: $m/e = 420$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 422 ($M+1$ ^{37}Cl).

5

EJEMPLO 24



1-{1-[(4-Clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Etapa 1: {1-[(4-Clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

10

Se calentó una solución de 0,280 g (1 mmol) de 1-[bromo(fenil)metil]-4-clorobenceno, 0,120 g (0,5 mmol) de azetidin-3-il(3,5-difluorofenil)acetato de metilo (ejemplo 22, etapa 1) y 0.12 ml (0,7 mmol) de diisopropiletilamina en 10 ml de acetonitrilo a 40° C durante 18 h. Se concentró la solución y se disolvió el residuo en 20 ml de acetato de etilo. Se lavó esta solución con 10 ml de agua y se lavó la capa acuosa con una segunda alícuota de 20 ml de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se reunieron y se concentraron. Se disolvió el residuo en acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Waters Xterra C18, 19 mm x 50mm) usando un gradiente de acetonitrilo-agua-trietilamina (30:70:1 a 60:40:1) para dar el compuesto del título; RMN¹ (CDCl₃) δ 3,74 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 6,70-6,86 (m, 3H), 7,21-7,43 (m, 9H); espectro de masas: $m/e = 440$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 442 ($M+1$ ^{37}Cl).

20

Etapa 2: 1-{1-[(4-Clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

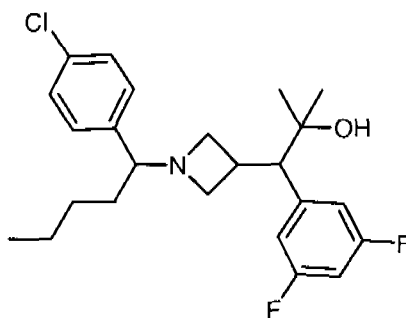
25

Se enfrió una solución de 0,044 g (0,1 mmol) de {1-[(4-clorofenil)(fenil)metil] azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 5 ml de éter seco hasta -78° C en nitrógeno. A esto se añadió 0,45 ml de una solución 1 M de metilitio y se agitó la solución resultante a -78° C durante 30 minutos. Se añadió

una segunda alícuota de 0,45 ml de una solución 1 M de metililitio y se dejó la solución calentar hasta -60°C . Después de 1 h, se desactivó la reacción mediante adición de 5 ml de agua y se separaron las capas. Se lavó la capa acuosa con tres porciones de 10 ml de acetato de etilo y se reunieron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de capa inversa (Waters Xterra C18, 19 mm x 10 mm) usando un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$ (20:80:0.1 a 60:40:0.1). Se reunieron las fracciones homogéneas y se concentraron para dar el compuesto del título; RMN^1 (CDCl_3) δ 1,37 (s, 6H), 3,52 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 6,68-6,76 (m, 3H), 7,22-7,42 (m, 9H); espectro de masas: $m/e = 440$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 442 ($M+1$ ^{37}Cl).

10

EJEMPLO 25



1-{1-[1-(4-Clorofenil)pentil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Etapla 1: Azetidin-3-il(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

Se agitó una mezcla de 0,406 g (1 mmol) de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato de metilo y 25 mg de Pd/C al 10% en 10 ml de metanol y 1 ml de HCl 1M en éter a 0,272 Mpa (40 psi) de H_2 durante 18 h. Se filtró la mezcla a través de CELITE y se lavó el residuo sólido con 30 ml de metanol. Se concentró el filtrado para dar una mezcla del compuesto del título y difenilmetano, que no se separó sino que se usó directamente en la siguiente etapa; espectro de masas: $m/e = 242$ ($M+1$).

20

Etapla 2: {1-[1-(4-Clorofenil)etil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

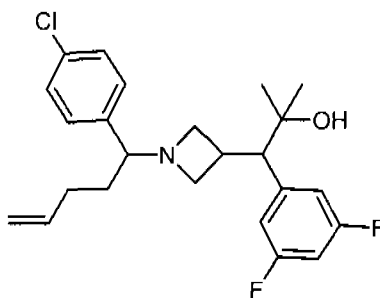
Se agitó una solución de 0,015 g (0,054 mmoles) de azetidin-3-il(3,5-difluorofenil) acetato de metilo, 0,020 g (0,101 mmol) de 1-(4-clorofenil)pentan-1-ona y 0,015 ml (0,12 mmol) de trietilamina en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió 0,050 g (0,237 mmol) de triacetoxibrohidruo de sodio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se desactivó la reacción mediante adición de solución de K_2CO_3 saturada y se repartió la mezcla entre 10 ml de éter y

- 2 ml de solución de K_2CO_3 saturada. Se separaron las capas y se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa (Waters Xterra C18, 19 mm x 10 mm) usando un gradiente de $CH_3CN-H_2O-Et_3N$ (20:80:0.1 a 60:40:0.1). Se reunieron las fracciones homogéneas y se concentraron para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros; espectro de masas: $m/e = 422$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 424 ($M+1$ ^{37}Cl). Espectro de masas: $m/e = 422$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 424 ($M+1$ ^{37}Cl).

Etapas 3: 1-{1-[1-(4-Clorofenil)etil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

- Se enfrió una solución de 0,020 g (0,045 mmol) de {1-[(4-clorofenil)(fenil)metil] azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 5 ml de éter seco hasta $-78^\circ C$ en nitrógeno. A esto se añadió 0,1 ml de solución de metilitio y se agitó la solución a $-78^\circ C$ durante 30 minutos. Se añadió una segunda alícuota de 0,1 ml de una solución 1 M de metilitio y se dejó que la solución calentase hasta $-60^\circ C$. Después de 1 h, se desactivó la reacción mediante adición de 5 ml de agua y se separaron las capas. Se lavó la capa acuosa con tres porciones de 10 ml de acetato de etilo y se reunieron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa (Waters Xterra C18, 19 mm x 10 mm) usando un gradiente de $CH_3CN-H_2O-Et_3N$ (20:80:0.1 a 60:40:0.1). Se reunieron las fracciones homogéneas y se concentraron para dar el compuesto del título; RMN^1 ($CDCl_3$) δ 0,80-0,84 (m, 3H), 0,96-1,20 (m, 2H), 1,16-1,23 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,40-1,66 (m, 2H), 3,20-3,52 (m, 2H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,88-4,32 (m, 2H), 6,64-6,80 (m, 3H), 7,20-7,32 (m, 2H); espectro de masas: $m/e = 422$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 424 ($M+1$ ^{37}Cl).

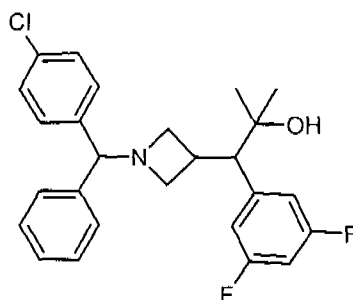
EJEMPLO 26



- 1-{1-[1-(4-Clorofenil)pentil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol
Preparado a partir de azetidin-3-il(3,5-difluorofenil)acetato de metilo y 1-(4-clorofenil)pent-4-en-1-ona mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 25. Isómero de elución más rápida: RMN^1 ($CDCl_3$)

- δ 1,09 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,4-1,9 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 5,70 (m, 1H), 6,68-6,76 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,31 (d, 2H); espectro de masas: $m/e = 420$ ($M+1$ ^{35}Cl y 422 ($M+1$ ^{37}Cl), isómero de elución más lenta: ^1RMN (CDCl_3) δ 1,15 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,5-1,9 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,9-3,2 (m, 4H), 3,9 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,66-6,75 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,26 (d, 2H); espectro de masas: $m/e = 420$ ($M+1$ ^{35}Cl y 422 ($M+1$ ^{37}Cl)).

EJEMPLO 27



10 1-{1-[(4-Clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Etapa 1: {1-[(4-Clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo

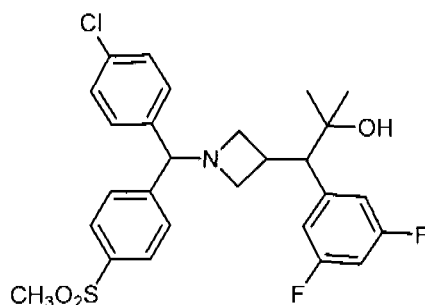
- Se calentó una solución de 0,042 g (0,15 mmol) de 1-[bromo(fenil)metil]-4-clorobenceno, 0,028 g (0,1 mmol) de azetidin-3-il(3,5-difluorofenil)acetato de metilo (ejemplo 25, etapa 1) y 0,298 g (0,3 mmol) de Cs_2CO_3 en 5 ml de acetonitrilo a 45°C durante 18 h. Se concentró la solución y se disolvió el residuo en 5 ml de acetato de etilo. Esta solución se lavó con 1 ml de agua y se lavó la capa acuosa con una segunda alícuota de 3 ml de acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se reunieron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en una columna Waters RCM (gel de sílice de 5 micrómetros, 20 mm x 10 cm) usando una mezcla 2:1 de hexano y hexano-éster terc-butílico-acetonitrilo. Se reunieron las fracciones homogéneas y se concentraron para dar el compuesto del título. RMN^1 (CDCl_3) δ 2,65-2,69 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,05-3,16 (m, 2H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,81-3,86 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 7,19 - 7,37 (m, 9H). Espectro de masas: $m/e = 442$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 444 ($M+1$ ^{37}Cl).

25 Etapa 2: 1-{1-[(4-Clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Se enfrió una solución de 0,044 g (0,1 mmol) de {1-[(4-clorofenil)(fenil)metil] azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 5 ml de éter seco a -78°C en nitrógeno. A esto se añadió 0,45 ml de una solución 1 M de metillitio y se agitó la solución a -78°C durante 30 minutos. Se añadió una segunda alícuota de 0,45 ml de una solución 1 M de metillitio, y se dejó que la solución calentase hasta -60°C .

- 5 Después de 1 h, la reacción se desactivó mediante adición de 5 ml de agua y se separaron las capas. Se lavó la capa acuosa con tres porciones de 10 ml de acetato de etilo y se reunieron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de fase inversa (Waters Xterra C18, 19 mm x 10 mm) usando un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{Et}_3\text{N}$ (20:80:0.1 a 60:40:0.1). Se reunieron fracciones homogéneas y se concentraron para dar el compuesto del título;
- 10 RMN^1 (CDCl_3) δ 1,37 (s, 6H), 3,52 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 6,68-6,76 (m, 3H), 7,22-7,42 (m, 9H); espectro de masas: $m/e = 440$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 442 ($M+1$ ^{37}Cl).

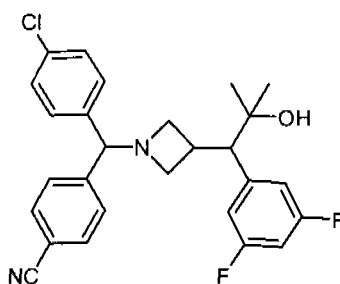
EJEMPLO 28



- 15 1-{1-[(4-Clorofenil)(4-metilsulfonilfenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Preparado usando 1-[bromo(4-clorofenil)metil]-4-(metilsulfonil)benceno como se describe en el ejemplo 27; espectro de masas: $m/e = 518$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 520 ($M+1$ ^{37}Cl).

EJEMPLO 29

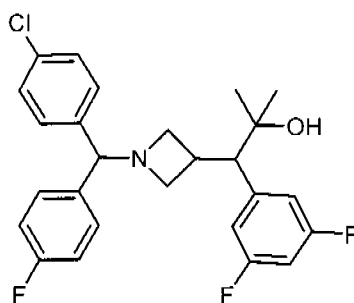


20

4-((4-Clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

Preparado como se describe en el ejemplo 27; espectro de masas: $m/e = 467$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 469 ($M+1$ ^{37}Cl).

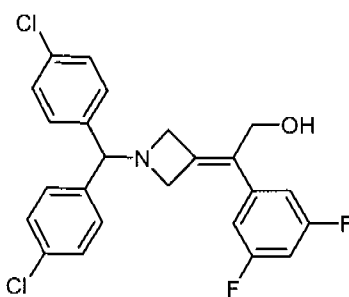
EJEMPLO 30



1-{1-[(4-Clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Preparado como se describe en el ejemplo 27; espectro de masas: $m/e = 460$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 462 ($M+1$ ^{37}Cl).

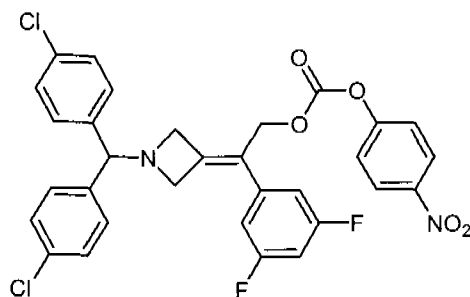
EJEMPLO 31



2-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etanol

Se añadió a una solución de 2,11 g (4,45 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil] azetidín-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 40 ml de hexanos y 40 ml de CH_2Cl_2 una solución de 26,7 ml (26,7 mmol) de DIBAL-H (solución 1 M en THF) seguido de agitación durante 1 h a -78°C . Luego se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 1,5 h y se añadió 8 g de sulfato de sodio decahidratado para desactivar la reacción seguido de agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción desactivada y se concentró la capa orgánica. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo para dar el compuesto del título como sólido blanco. RMN^1 (CDCl_3) δ 3,99 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,70-6,80 (m, 3H), 7,30-6-7,40 (m, 8H). espectro de masas: $m/e = 446$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 448 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

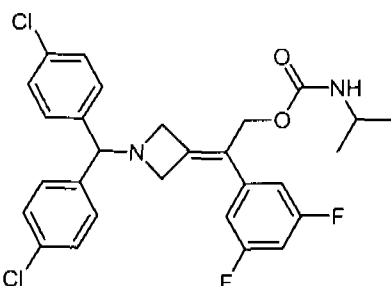
EJEMPLO 32



Carbonato de 2-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etil 4-nitrofenilo

- 5 Se añadió a una solución 320 mg (0,717 mmol) de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etanol (ejemplo 31) y 175 mg (1,43 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 10 ml de cloruro de metileno 217 mg (1,076 mmol) de clorocarbonato de 4-nitrofenilo, y se agita la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 12 : 1 para dar el compuesto del título
- 10 como un sólido blanco; espectro de masas: m/e = 613 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 615 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

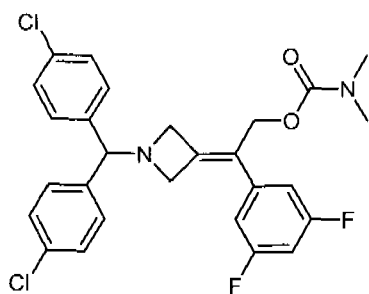
EJEMPLO 33



Isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo

- 15 Se añadió a una solución de 45 mg (0,073 mmol) de 4-nitrofenilcarbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo en 3 ml de cloruro de metileno 0,3 ml de isopropilamina y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se concentró luego la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 4 : 1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. RMN¹ (CDCl₃) δ 1,15 (d, 6H, J=5,7 Hz), 3,90 (s a,
- 20 1H), 3,99 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 6,68-6,74 (m, 3H), 7,29-7,39 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 531 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 533 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

EJEMPLO 34

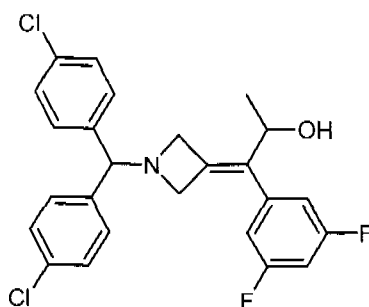


Dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo

Preparado usando dimetilamina como se describe en el ejemplo 33; espectro de masas: $m/e = 517$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 519 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

5

EJEMPLO 35



1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol

Etapa 1: {1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetaldehído

- 10 Se añadió a una solución de 0,59 ml (6,72 mmol) de cloruro de oxalilo en 40 ml de cloruro de metileno lentamente 0,95 ml (13,44 mmol) de DMSO a -78°C y se agitó durante 20 minutos. Luego se añadió una solución de 1,50 g (3,36 mmol) de 2-{1-[bis(4-clorofenil) metil]azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)etanol en 10 ml de cloruro de metileno en la anterior mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos a -78°C . Luego se añadió 2,32 ml (16,8 mmol) de trietilamina a -78°C y se agitó la mezcla
- 15 durante 1 h cuando la mezcla de reacción se calentó de -78°C hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en 150 ml de éter y se lavó con 15 ml de NaHCO_3 acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto del título. Espectro de masas: $m/e = 444$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 446 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

- 20 Etapa 2: {1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol

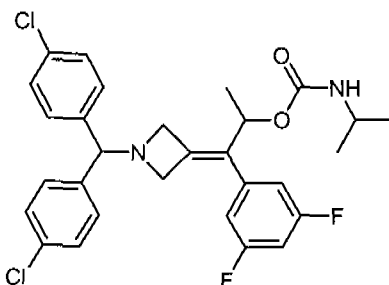
4.14

4.14

- Se añadió lentamente a una solución de 805 mg (1,81 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetaldehído en 20 ml de THF una solución de 1,33 ml (4,0 mmol) de cloruro de metilmagnesio (solución 3,0 M en THF) a -78° C y se agitó durante 1 h. Se calentó la mezcla de reacción a 0° C durante 1 h y se añadió 3 g de sulfato de sodio decahidratado para desactivar la reacción, seguido de agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción desactivada y se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetona = 8 : 1 para dar {1-[bis(4-clorofenil) metil]azetidín-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol como un sólido blanco. Espectro de masas: m/e = 460 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 462 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

10

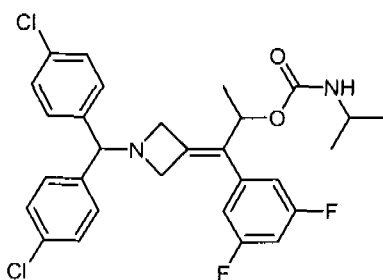
EJEMPLO 36



Isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo

- 15 Etapa 1: 4-Nitrofenilcarbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo

- Se añadió a una solución de 420 mg (0,91 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol, preparado de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 35, y 222 mg (1,82 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 10 ml de cloruro de metileno 276 mg (1,37 mmol) de cloroformato de 4-nitrofenilo y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 12 : 1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas: m/e = 627 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 629 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

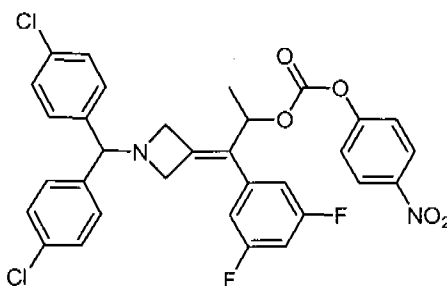


Etapa 2: Isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo

Se añadió a una solución de 45 mg (0,073 mmol) de 4-nitrofenilcarbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo en 3 ml de cloruro de metileno 0,3 ml de isopropilamina y se agitó la reacción durante 4 h a temperatura ambiente, seguido de concentración y purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 4 : 1 para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Espectro de masas: m/e = 545 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 547 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

10

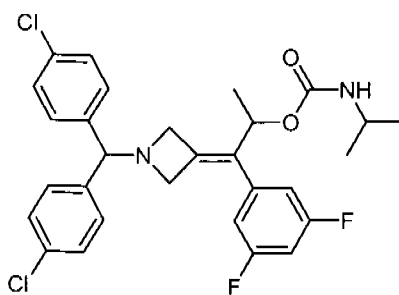
EJEMPLO 37



4-Nitrofenil-carbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo

- 15 Se añadió a una solución de 420 mg (0,91 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol (ejemplo 35) y 222 mg (1,82 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 10 ml de cloruro de metileno 276 mg (1,37 mmol) de cloroformato de 4-nitrofenilo, seguido de agitación durante 4 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción, y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 12 : 1 para dar el compuesto del título.
- 20 Espectro de masas: m/e = 627 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 629 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

EJEMPLO 38

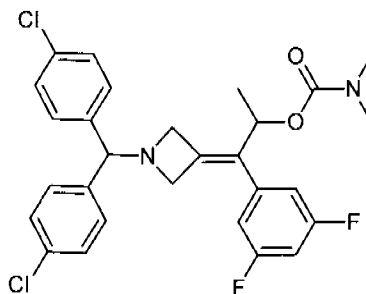


Isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo

- Se añadió a una solución de 45 mg (0,073 mmol de 4-nitrofenilcarbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo (ejemplo 37) en 3 ml de cloruro de metileno 0,3 ml de isopropilamina, seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 4 : 1 para dar el compuesto del título; espectro de masas: m/e = 545 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 547 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

10

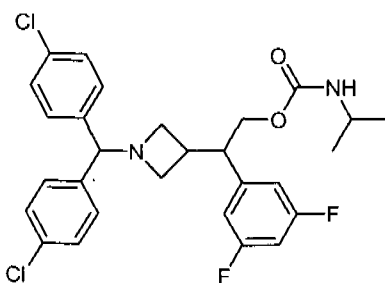
EJEMPLO 39



Dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo

- Preparado usando dimetilamina como se describe en el ejemplo 38; espectro de masas: m/e = 531 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 533 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

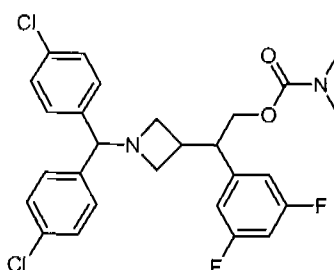
EJEMPLO 40



Isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo

- Preparado a partir de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato de metilo (preparación 5) mediante los procedimientos de los ejemplos 37 y 38 para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 533$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 535 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

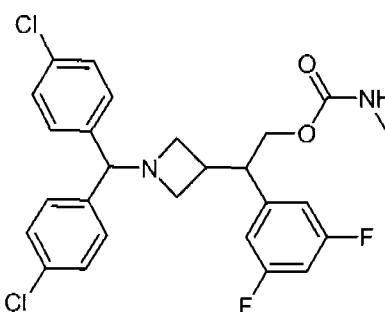
EJEMPLO 41



Dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo

- Preparado a partir de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato de metilo (preparación 5) y dimetilamina mediante los procedimientos de los ejemplos 37 y 38 para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 519$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 521 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

EJEMPLO 42

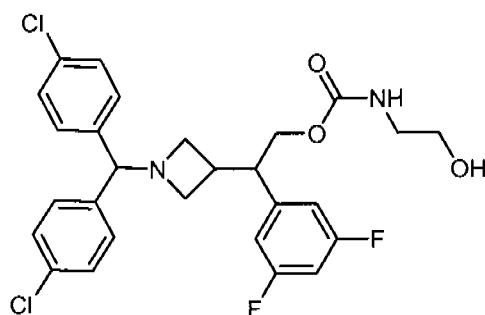


- Metilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo

Preparado a partir de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato de metilo (preparación 5) y metilamina mediante los procedimientos de los ejemplos 37 y 38 para dar el compuesto del título. Espectro de masas: $m/e = 505$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 507 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

5

EJEMPLO 43

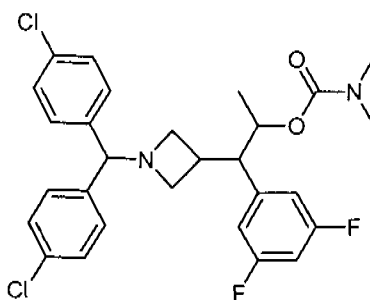


2-Hidroxietilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo

Preparado a partir de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato de metilo (preparación 5) y 2-aminoetanol mediante los procedimientos de los ejemplos 37 y 38 para dar el compuesto del título.

10 Espectro de masas: $m/e = 535$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 537 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

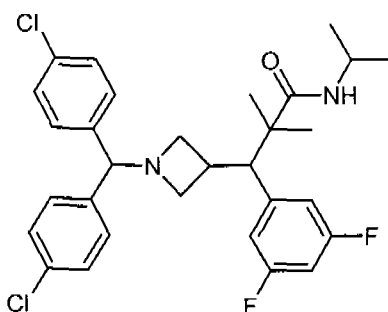
EJEMPLO 44



Dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo

15 Preparado a partir de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol (ejemplo 1) y metilamina mediante los procedimientos de los ejemplos 37 y 38 para dar el compuesto del título. Espectro de masas: $m/e = 533$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 535 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

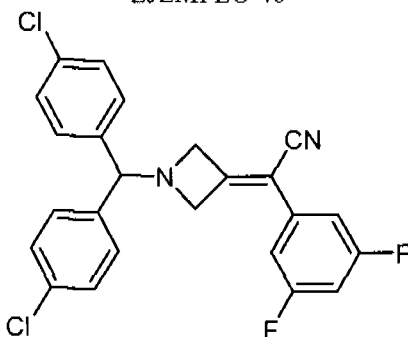
EJEMPLO 45



3-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-3-(3,5-difluorofenil)-N-isopropil-2,2-dimetilpropanamida

- Preparada a partir de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil) propan-2-ol (ejemplo 1) mediante los procedimientos de los ejemplos 37 y 38 para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 545$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 547 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

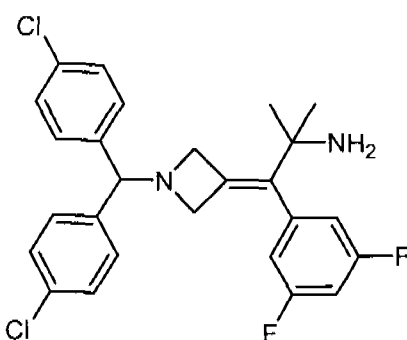
EJEMPLO 46



{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilidén}(3,5-difluorofenil)acetonitrilo

- Se añadió a una solución de 540 mg (3,53 mmol) de 3,5-difluorofenilacetonitrilo en 8 ml de THF una solución de 1,41 ml (3,53 mmol) de butillitio (solución 2,5 M en hexanos) y se agitó durante 30 minutos a -78°C . Luego se añadió una solución de 985 mg (3,21 mmol) de 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ona (1) en THF y se agitó durante 3 h a -78°C . Luego se añadió 510 mg (4,17 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, 840 μl (4,82 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 558 μl (7,06 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y se agitó a -78°C a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la solución en 80 ml de éter y se lavó con 10 ml de NaHCO_3 acuoso. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo = 9 : 1 para dar el compuesto del título; RMN^1 (CDCl_3) δ 3,84 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,38 (m, 2H); espectro de masas: $m/e = 430$ ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 432 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

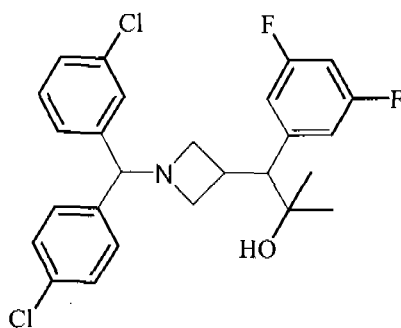
EJEMPLO 47



1-{1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilidén}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-amina

Se secó una muestra de 236 mg de CeCl_3 anhidro (0,96 mmol) con agitación magnética en N_2 a 150-160° C durante 40 minutos. Luego se añadió 6 ml de THF seco y se agitó la suspensión a 25° C. Después de 2 h, se añadió 600 μl de una solución de metilitio 1,6 M en THF (0,96 mmol) a -78° C. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 201 mg (0,46 mmol) de {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilidén}(3,5-difluorofenil)acetonitrilo en 2 ml de THF y se agitó la mezcla a -78° C durante 3 h. Se añadió NH_4OH (3 ml) concentrado con la temperatura por debajo de -60° C y se llevó la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE. Se lavaron los sólidos varias veces con cloruro de metileno y se extrajo la capa acuosa dos veces con cloruro de metileno. Se secaron las capas orgánicas reunidas y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo / NH_3 2 M en MeOH = 100 : 30 : 6 para dar el compuesto del título; RMN^1 (CDCl_3) δ 1,28 (s, 6H), 3,14 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,66 (s, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 473 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{35}Cl) y 475 ($M+1$ ^{35}Cl , ^{37}Cl).

EJEMPLO 48



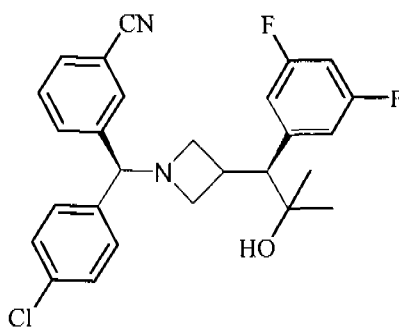
1-{1-[(3-Clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

20

Se agitó una solución de 0,985 g (4,0 mmoles) de CeCl_3 en polvo fino (Strem Chemical Co.) en 10 ml de THF anhidro a temperatura ambiente en N_2 . Después de 1 h se enfrió la solución hasta -78° C en un baño de hielo seco - acetona y se añadió gota a gota 2,5 ml de una solución 1,6 M de metilitio en éter

- a una velocidad tal que los sólidos permanecían en dispersión. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 0,485 g (1,1 mmoles) de {1-[(3-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo en 5 ml de THF y se dejó agitar la solución a -78° C durante 1 h. Se desactivó la reacción mediante adición de 0,1 ml de metanol, diluido con 40 ml de éter y se dejó calentar hasta -10° C. Luego se añadió la solución de NH₄Cl acuosa gota a gota hasta que precipitaron las sales de cerio sobre la superficie del matraz. Se decantó el sobrenadante y se trituraron los sólidos con dos porciones de 20 ml de diclorometano y dos porciones de 20 ml de éter. Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con solución de NH₄Cl acuosa saturada y salmuera, se secaron Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título como una mezcla de 4 diastereómeros. Se purificó la mezcla mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de etapa de 3 volúmenes de columna cada uno de 1%, luego 2%, luego 4%, luego 6% de acetato de etilo - hexano para dar dos diastereómeros del compuesto del título. Los enantiómeros del diastereómeros que eluye más rápido se separaron mediante cromatografía sobre una columna AD quiral usando isopropanol al 6% en hepano. Diastereómero que eluye más rápido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,07 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,28 (t, 1H, J = 7,5Hz), 2,74 (d, 1H, J = 10,7Hz), 2,82 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 3H), 7,21-7,33 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 476 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 478 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).
- Diastereómero que eluye más lento: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,06 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,29 (t, 1H, J = 7,5Hz), 2,75 (d, 1H, J = 10,7Hz), 2,82 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 3H), 7,21-7,33 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 476 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 478 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

EJEMPLO 49



3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo

Etapas 1: (1S)-1-(3,5-Difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-metilpropan-2-ol

Se agitó una suspensión de 67,03 g (272 mmoles) de CeCl_3 en 500 ml de THF seco en un matraz de tres bocas de 2 l en N_2 a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se enfrió la mezcla hasta -78°C en un baño de hielo seco - acetona y se añadió gota a gota con agitación vigorosa 155 ml de una solución 1,6 M de metillitio en éter. Se agitó la mezcla verde amarillenta a -78°C durante 30 minutos adicionales y luego se añadió una solución de 28,75 g (70,6 mmoles) de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]acetato de metilo en 100 ml de THF seco durante 30 minutos, a una velocidad tal que se mantiene la temperatura por debajo de -60°C . Se deja agitar la mezcla a -78°C durante 1 h, luego se descompuso el carbanión en exceso mediante adición gota a gota de 20 ml de metanol y 1000 ml de éter mientras se calentaba la solución hasta -40°C . Se desactivó la reacción mediante adición de NH_4Cl acuoso saturado hasta que la mayor parte de los sólidos habían precipitado en la superficie del fondo del matraz. Se decantó la capa de líquido en un embudo de separación de 2 l y se trituraron los sólidos con tres porciones de 200 ml de diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas reunidas con dos porciones de 400 ml de solución de NH_4Cl acuosa y salmuera, luego se secó durante Na_2SO_4 y se concentró hasta un sólido blanco. Se purificó el residuo en resina ChiralPak AD usando isopropanol-heptano al 5%. Las fracciones que contienen el enantiómero que eluye más rápido se reunieron y concentraron para dar el compuesto del título, que es el enantiómero (+); RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,07 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,28 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,74 (d, 1H, J = 10,7 Hz), 2,82 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 3H), 7,21-7,45 (m, 10H); espectro de masas: m/e = 408.

Etapas 2: (1S)-1-azetidín-3-il-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Se purgó un matraz Parr de 500 ml y se cargó con 1,2 g de Pd/C al 10% y 20 ml de metanol. A esto se añadió una solución de 4,1 g (10,1 mmoles) de (1S)-1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-metilpropan-2-ol y se agitó la mezcla en 0,272 MPa (40 psi) de H_2 durante 24 h. Se filtró la mezcla a través de CELITE y se concentró el filtrado. Se aplicó el residuo aceitoso a una columna de gel de sílice empaquetada en acetato de etilo - hexano al 20% y se lavó la columna con 5 volúmenes de columna de acetato de etilo - hexano al 20%, luego con diclorometano, con metanol al 10% en diclorometano y finalmente con diclorometano-metanol-hidróxido de amonio 60:40:10. Se concentraron las fracciones homogéneas para dar el compuesto del título, que no se purificó adicionalmente sino que se usó directamente en la siguiente etapa; espectro de masas: m/e = 244 (M+1).

Etapas 3: 3-((1S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo

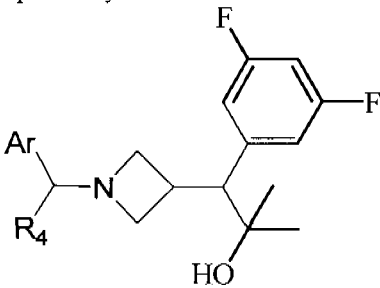
Se agitó una solución de la amina bruta de la etapa 3 y 6,51 g (20 mmol) de Cs_2CO_3 en 30 ml de acetonitrilo seco a temperatura ambiente en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark pequeña. Después de 15 minutos se añadió 4,6 g (15 mmoles) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y se calentó la mezcla a 60°C . Después de 18 h, se filtró la solución a través de CELITE y se lavó el residuo con acetonitrilo. Se concentraron los filtrados reunidos y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente en etapas de acetato de etilo - hexano de 5 a 20%. Se reunieron las

fracciones que contienen el diastereómero de producto que eluye más rápido y se concentraron para dar el compuesto del título; RMN ¹ (CDCl₃) δ 1,07 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,28 (t, 1H, J = 7,5Hz), 2,74 (d, 1H, J = 10,7Hz), 2,82 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 3H), 7,21-7,4 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 469 (M+1, ³⁵Cl) y 471 (M+1, ³⁷Cl).

5

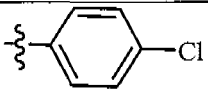
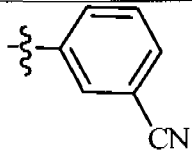
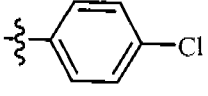
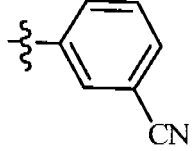
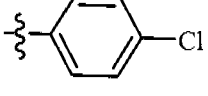
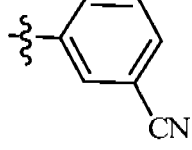
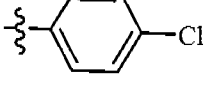
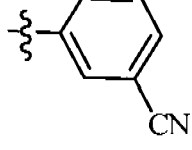
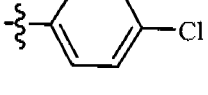
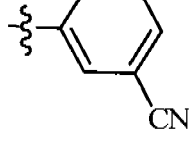
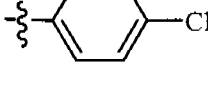
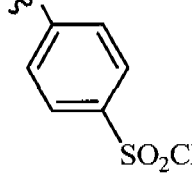
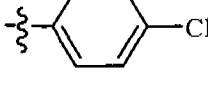
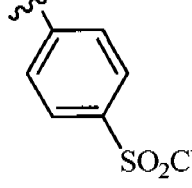
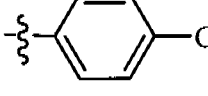
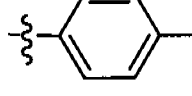
EJEMPLOS 50-69

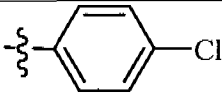
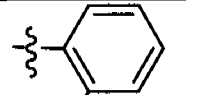
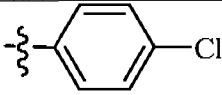
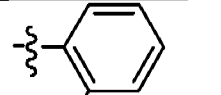
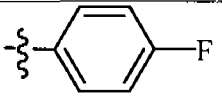
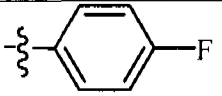
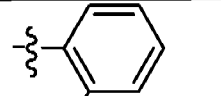
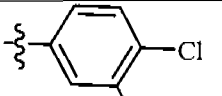
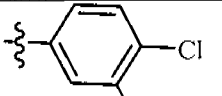
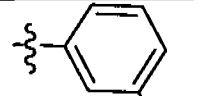
Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de los correspondientes ésteres de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos 48 y 49.



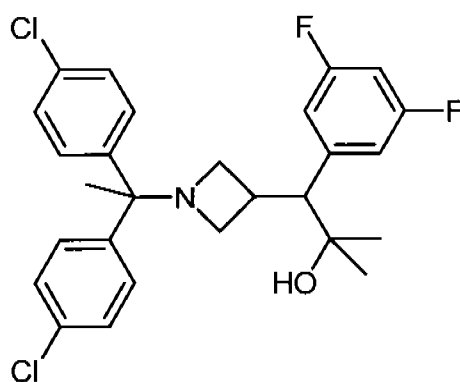
10

Ejemplo	Nombre	Ar	R4	Espectro de masas m/e
50	1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-metilpropan-2-ol			408 (M+1)
51	1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			476 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 478 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
52	1-{1-[(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			472 (M+1 ³⁵ Cl); 474 (M+1, ³⁷ Cl)
53	(1S)-1-{1-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			472 (M+1 ³⁵ Cl); 474 (M+1, ³⁷ Cl)
54	(1R)-1-{1-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			472 (M+1 ³⁵ Cl); 474 (M+1, ³⁷ Cl)

55	3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)
56	3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)
57	3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)
58	3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)
59	3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			467 (M+1, 35Cl); 469 (M+1, 37Cl)
60	(1RS)-1-(1-((SR)-(4-clorofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metil)azetidin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			520 (M+1 35Cl); 522 (M+11, 37Cl)
61	(1RS)-1-(1-((RS)-(4-clorofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metil)azetidin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			520 (M+1 35Cl); 522 (M+11, 37Cl)
62	1-{1-[(4-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			460 (M+1 35Cl); 462 (M+1 37Cl)

63	1-{1-[bis(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			444 (M+1)
64	(1 <i>SR</i>)-1-{1-[(<i>SR</i>)-(2-clorofenil) (4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			476 (M+1 35Cl, 35Cl); 478 (M+1 35Cl, 37Cl)
65	(1 <i>RS</i>)-1-{1-[(<i>SR</i>)-(2-clorofenil) (4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			476 (M+1 35Cl, 35Cl); 478 (M+1 35Cl, 37Cl)
66	(1 <i>SR</i>)-1-{1-[(<i>SR</i>)-(2-clorofenil) (4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			460 (M+1 35Cl); 462 (M+1 37Cl)
67	(1 <i>RS</i>)-1-{1-[(<i>SR</i>)-(2-clorofenil) (4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol			460 (M+1 35Cl); 462 (M+1 37Cl)
68	3-((<i>R</i>)-(4-cloro-3-yodofenil){3-[(1 <i>S</i>)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			593(M+1, 35Cl); 595 (M+1, 37Cl)
69	3-((<i>S</i>)-(4-cloro-3-yodofenil){3-[(1 <i>S</i>)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			593(M+1, 35Cl); 595 (M+1, 37Cl)

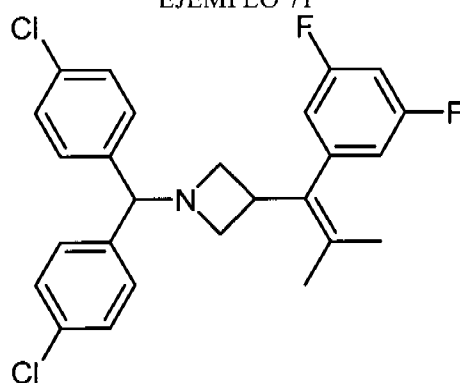
EJEMPLO 70



1-{1-[1,1-Bis(4-clorofenil)etil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

Preparado a partir de {1-[1,1-bis(4-clorofenil)etil]azetidín-3-il}(3,5-difluorofenil)acetato de metilo
5 usando el procedimiento descrito en el ejemplo 48; espectro de masas: m/e = 490 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl);
492 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

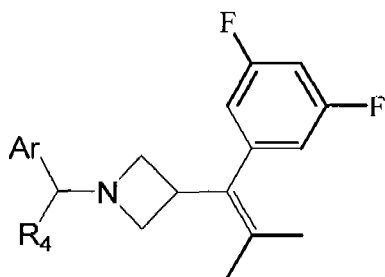
EJEMPLO 71



1-[Bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-metilprop-1-en-1-il]azetidina

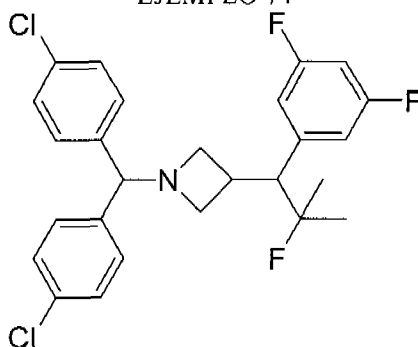
10 Se añadió a una solución de 47 mg (0,099 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol en 0,5 ml de CH₂Cl₂ 52 ul (0,395 mmol) de DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) y se agitó la solución durante 2 h a -78° C. Luego se añadió a la mezcla de reacción 10 ml de éter y 3 ml de NaHCO₃ acuoso. Se ajustó el pH a 8-9 con NaOH 2 N. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 veces, 10ml cada una). Se secó la capa orgánica reunida sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se
15 purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,51 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 7,24 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 458 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 460 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

EJEMPLOS 72-73



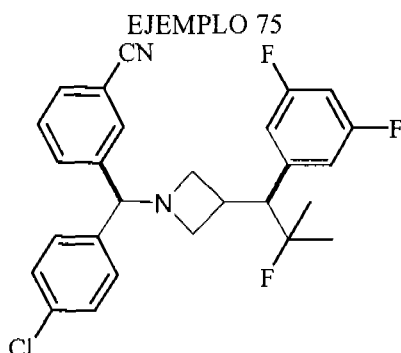
Ejemplo	Nombre	Ar	R4	Espectro de masas m/e
72	3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-metilprop-1-en-1-il]-1-(difenilmetil)azetidina			390 (M+1)
73	3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-metilprop-1-en-1-il]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			449 (M+1, ³⁵ Cl); 451 (M+1, ³⁷ Cl)

EJEMPLO 74



1-[Bis(4-clorofenil)metil]-3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina

Se añadió a una solución de 175 mg (0,368 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol en 3 ml de CH₂Cl₂, 1 ml de fluoruro de hidrógeno – piridina y se agitó la reacción durante 9 h a 42° C. Se vertió luego la mezcla de reacción a 7 ml de NaOH 5N, 7 ml de NaHCO₃ acuoso y 30 ml de CH₂Cl₂. Se ajustó el pH a 8 – 9 con NaOH 2 N. Se extrajo la capa de agua con CH₂Cl₂ (3 veces, 30 ml cada una). Se secó la capa orgánica reunida sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con metil terc-butil éter – hexano al 10% para dar el compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,33 (m, 8H)

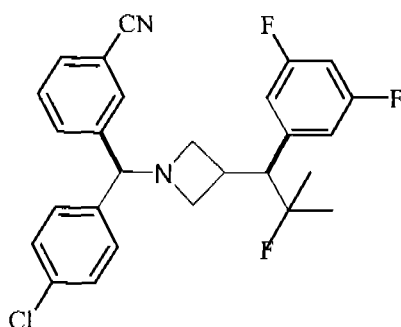


3-((*S*)-(4-Clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

- 5 Se añadió a una solución de 186 mg (0,386 mmol) de 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo en 3 ml de CH₂Cl₂ 1 ml de fluoruro de hidrógeno – piridina y se agitó durante 9 h a 42° C. Se vertió luego la mezcla de reacción a 7 ml de NaOH 5 N, 7 ml de NaHCO₃ acuoso y 30 ml de CH₂Cl₂. Se ajustó el pH a 8 – 9 con NaOH 2 N. Se extrajo la capa de agua con CH₂Cl₂ (3 veces, 30 ml cada una). Se secó la capa orgánica reunida sobre Na₂SO₄ y se
- 10 concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con metil terc-butil éter – hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco; RMN¹ (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 478 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 480 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

15

EJEMPLO 76



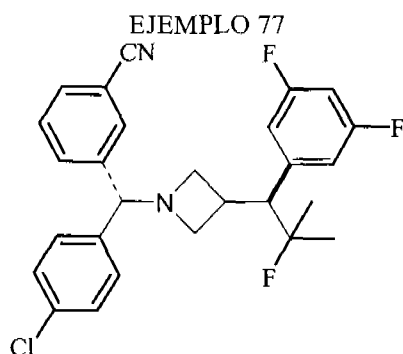
3-((*S*)-(4-Clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

- 20 Etapa 1: (1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-metilpropan-2-ol

Se agitó una suspensión de 67,03 g (272 mmoles) de CeCl₃ en 500 ml de THF seco en un matraz de tres bocas de 2 l en N₂ a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se enfrió la mezcla hasta -78° C en un baño de hielo seco – acetona y se añadió gota a gota con agitación vigorosa 155 ml de una solución 1,6 M de metillitio en éter. Se agitó la mezcla verde amarillenta a -78° C durante unos 30 minutos más y

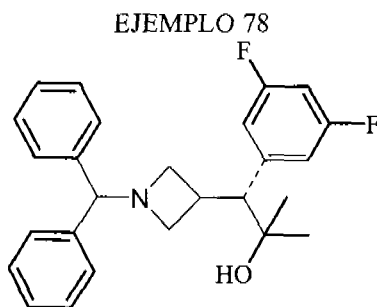
- luego una solución de 28,75 g (70,6 mmoles) de (3,5-difluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]acetato de metilo en 100 ml de THF seco durante 30 minutos, a una velocidad tal que se mantiene la temperatura por debajo de -60°C . Se dejó agitar la mezcla a -78°C durante 1 h, luego se descompuso el carbanión en exceso mediante adición gota a gota de 20 ml de metanol y 1000 ml de éter mientras se calentaba la solución hasta -40°C . Se desactivó la reacción mediante adición de NH_4Cl acuoso saturado hasta que la mayor parte de los sólidos habían precipitado a la superficie del fondo del matraz. Se decantó la capa líquida en un embudo de separación de 2 l y se trituraron los sólidos con tres porciones de 200 ml de diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas reunidas con dos porciones de 400 ml de solución de NH_4Cl acuosa y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta un sólido blanco. Se purificó el residuo sobre resina ChiralPak AD usando isopropanol – heptano al 5%. Se reunieron las fracciones que contiene el enantiómero que eluye más rápido y se concentraron para dar el compuesto del título, que es el enantiómero (+); RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,07 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,28 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,74 (d, 1H, $J = 10,7\text{Hz}$), 2,82 (t, 1H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 3H), 7,21-7,45 (m, 10H); espectro de masas: $m/e = 408$.
- 15 Etapa 2: 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina
Se añadió a una solución de 5,5 g (13,5 mmoles) de (1S)-1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-metilpropan-2-ol en 25 ml de CH_2Cl_2 15 ml de fluoruro de hidrógeno – piridina y se agitó la mezcla de dos fases durante 15 h a 42°C . Luego se vertió la mezcla de reacción a 100 ml de NaOH 5 N, 20 ml de NaHCO_3 acuoso, 150 ml de CH_2Cl_2 y 100 ml de hielo. Se ajustó el pH a 8 - 9 con NaOH 2 N. Se extrajo la capa de agua con CH_2Cl_2 (1500 ml, 3 veces cada una). Se secó la capa orgánica reunida sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con metil terc-butil éter – hexano al 10% para dar el compuesto del título como un sólido blanco; RMN ^{1} (CDCl_3) δ 1,25 (t, $J = 22\text{ Hz}$, 6H), 2,33 (t, $J = 6,5\text{ Hz}$, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,30 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 10H); espectro de masas: $m/e = 410$ (M+1)
- 25 Etapa 3: 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina
Se purgó un matraz Parr de 500 ml con N_2 y se cargó con 1,2 g de Pd/C al 10% y 20 ml de metanol. A esto se añadió una solución de 4,1 g (10,1 mmoles) de 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina y se agitó la mezcla a 0,272 MPa (40 psi) de H_2 durante 24 h. Se filtró la mezcla a través de CELITE y se concentró el filtrado. Se aplicó el residuo aceitoso a una columna de gel de sílice empaquetada con acetato de etilo – hexano al 20% y se lavó la columna con 5 volúmenes de columna de acetato de etilo – hexano al 20%, luego con diclorometano, con metanol al 10% en diclorometano y finalmente con diclorometano – metanol – hidróxido de amonio 80:20:2. Se concentraron las fracciones homogéneas para dar el compuesto del título, que no se purificó adicionalmente sino que se usó directamente en la siguiente etapa; espectro de masas: $m/e = 244$ (M+1).
- 35 Etapa 4: 3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo

Se agitó una solución de la amina bruta de la etapa 3 y 6,51 g (20 mmol) de Cs_2CO_3 en 30 ml de acetonitrilo seco a temperatura ambiente en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark pequeña. Después de 15 minutos se añadió 4,6 g (15 mmoles) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y se calentó la mezcla a 60° C. Después de 18 h se filtró la solución a través de CELITE y se lavó el residuo con acetonitrilo. Se concentraron los filtrados reunidos y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente en etapas de acetato de etilo – hexano de 5 a 20%. Se reunieron las fracciones que contienen el diastereómero producto que eluye más rápido y se concentraron para dar el compuesto del título; RMN^1 (CDCl_3) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 469 (M+1, ^{35}Cl) y 471 (M+1, ^{37}Cl).



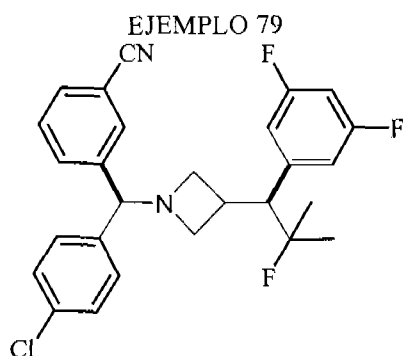
3-((*R*)-(4-Clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

Elución adicional de la columna ultrarrápida de la etapa 4 del ejemplo 76 dio el compuesto del título como un sólido blanco; RMN^1 (CDCl_3) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 469 (M+1, ^{35}Cl) y 471 (M+1, ^{37}Cl).



(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-metilpropan-2-ol

Elución adicional de la columna AD de la etapa 1 del ejemplo 76 dio el compuesto del título, que es el enantiómero (-); RMN^1 (CDCl_3) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 408 (M+1).



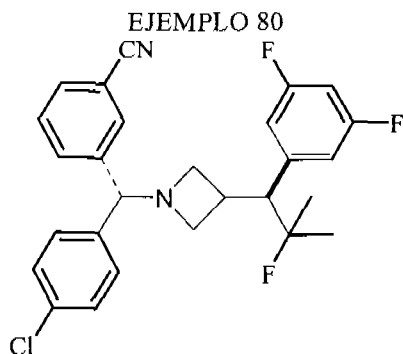
3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

5 Etapla 1: 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina

Se disolvió una muestra de 2,25 g (5,5 mmoles) de 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina (etapa 2 del ejemplo 76) en 15 ml de THF y se añadió 1,1 ml (10 mmoles) de cloroformato de 1-cloroetilo. Se agitó la solución a temperatura ambiente. Después de 2 h, se concentró la solución a presión reducida y se secó el residuo a alto vacío durante 1 hora. Se disolvió el residuo en 20 ml de metanol y se calentó a reflujo durante 6 horas. Se concentró la solución y se repartió el residuo entre 100 ml de éter y 50 ml de solución de Na_2CO_3 saturada – NaOH 1 M 1:1. Se lavó la capa acuosa con 3 porciones de 100 ml de éter y se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaHCO_3 , luego salmuera, luego se concentraron. Se aplicó el residuo aceitoso a una columna de gel de sílice empaquetada con acetato de etilo – hexano al 20% y se lavó la columna con 5 volúmenes de columna de acetato de etilo – hexano al 20%, luego con diclorometano, con metanol al 10% en diclorometano y finalmente con diclorometano – metanol – hidróxido de amonio 80:20:2. Se concentraron las fracciones homogéneas para dar el compuesto del título, que no se purificó adicionalmente sino que se usó directamente en la siguiente etapa; espectro de masas: $m/e = 244 (M+1)$.

20 Etapla 2: 3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

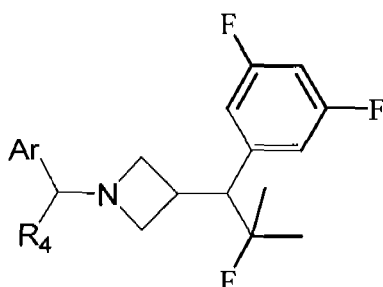
Se agitó una solución de la amina bruta de la etapa 1 y 3,4 g (1,1 mmol) de Cs_2CO_3 en 10 ml de acetonitrilo seco a temperatura ambiente en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark pequeña. Después de 15 minutos, se añadió 2,3 g (7,5 mmoles) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y se calentó la mezcla a 60° C. Después de 18 h, se filtró la solución a través de CELITE y se lavó el residuo con acetonitrilo. Se concentraron los filtrados reunidos y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente en etapas de acetato de etilo – hexano del 5 a 20 %. Se reunieron las fracciones que contienen el diastereómero producto que eluye más rápido y se concentraron para dar el compuesto del título; RMN ^{1} (CDCl_3) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 8H); espectro de masas: $m/e = 469 (M+1, ^{35}\text{Cl})$ y $471 (M+1, ^{37}\text{Cl})$.



3-((*R*)-(4-Clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

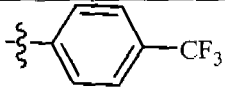
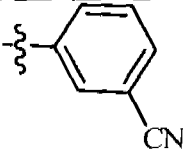
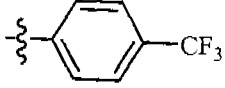
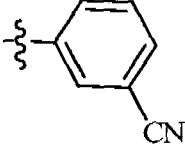
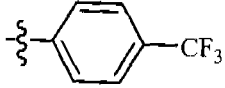
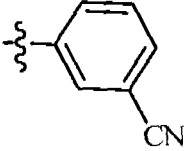
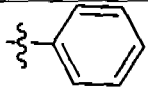
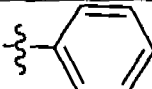
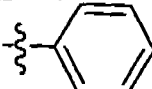
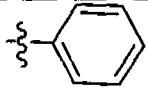
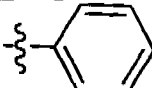
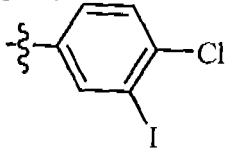
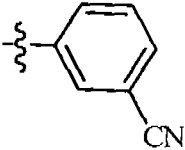
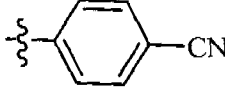
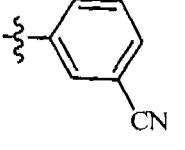
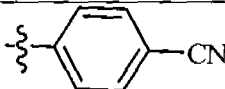
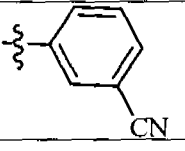
Elución adicional de la columna de la etapa 4 del ejemplo 79 dio el compuesto del título y el diastereómero producto que eluye más lento; RMN ¹ (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,8 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 469 (M+1, ³⁵Cl) y 471 (M+1, ³⁷Cl).

Ejemplos 81-108



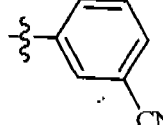
Se prepararon los siguientes análogos usando los procedimientos descritos en los ejemplos 72, 73, 74 y 77.

Ejemplo	Nombre	Ar	R4	Espectro de masas m/e
81	3-((<i>R</i>)-(4-clorofenil){3-[(1 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			469 (M+1, ³⁵ Cl) y 471 (M+1, ³⁷ Cl)
82	3-((<i>S</i>)-(4-clorofenil){3-[(1 <i>R</i>)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			469 (M+1, ³⁵ Cl) y 471 (M+1, ³⁷ Cl)

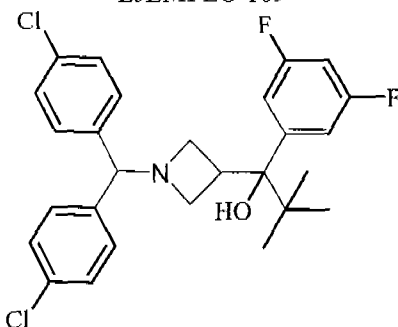
	il}metil}benzonitrilo			
83	3-{{3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{4-(trifluorometil)fenil}metil}benzonitrilo			502 (M+1)
84	3-{{(R)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{4-(trifluorometil)fenil}metil}benzonitrilo			502 (M+1)
85	3-{{(S)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{4-(trifluorometil)fenil}metil}benzonitrilo			502 (M+1)
86	3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina			410 (M+1)
87	3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina			410 (M+1)
88	3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina			410 (M+1)
89	3-((R)-(4-cloro-3-iodofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil}benzonitrila			595 (M+1)
90	3-((4-cianofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil}benzonitrilo			460 (M+1)
91	3-((S)-(4-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil}benzonitrilo			460 (M+1)

	il} metil} benzonitrilo			
92	3-((R)-(4-cianofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il} metil} benzonitrilo			460 (M+1)
93	3-((S)-(4-cianofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il} metil} benzonitrilo			460 (M+1)
94	3-((R)-(4-cianofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il} metil} benzonitrilo			460 (M+1)
95	4-((3-bromofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il} metil} benzonitrilo			513 (M+1, ⁷⁹ Br), 515 (M+1, ⁸¹ Br)
96	3-((R)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{3-(metilsulfonyl)fenil}metil} benzonitrilo			513 (M+1)
97	3-((S)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{3-(metilsulfonyl)fenil}metil} benzonitrilo			513 (M+1)
98	2-cloro-5-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il} metil} piridino			479 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 481 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
99	1-((4-clorofenil){3-(metilsulfonyl)fenil}metil}-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidino			522 (M+1, ³⁵ Cl) y 524 (M+1, ³⁷ Cl)

100	3-((6-cloropiridin-3-il){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo			470 (M+1, ³⁵ Cl) y 472 (M+1, ³⁷ Cl)
101	4-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)-2-metilpiridino			479 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 481 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
102	N-[3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)fenil]metanesulfonamida			537 (M+1, ³⁵ Cl) y 539 (M+1, ³⁷ Cl)
103	N-[3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)fenil]metanesulfonamida			551 (M+1, ³⁵ Cl) y 551 (M+1, ³⁷ Cl)
104	3-[{3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-fluorofenil)metil]benzonitrilo			453 (M+1)
105	5-cloro-2-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)piridina			479 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁵ Cl); 481 (M+1 ³⁵ Cl, ³⁷ Cl)
106	1-[(4-bromo-2-thienil)(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina			528 (M+1, ⁷⁹ Br), 530 (M+1, ⁸¹ Br)
107	5-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)tiofen-3-carbonitrilo			528 (M+1, ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br), 530 (M+1, ³⁵ Cl, ⁸¹ Br) y 37 Cl, ⁷⁹ Br), 532 (M+1, ³⁷ Cl,

				81Br)
108	3-[[3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il](4-metilfenil)metil] benzonitrilo			449 (M+1)

EJEMPLO 109



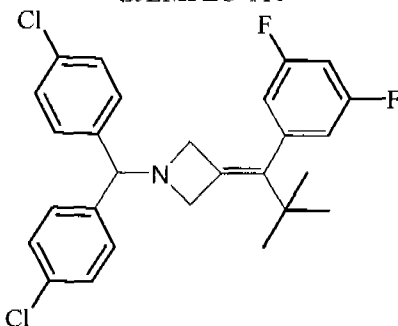
5

1-[1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il]-1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol

Se añadió a una solución de 120 mg (0,278 mmol) de {1-[Bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}(3,5-difluorofenil)metanona (ejemplo 19, etapa 4) en 3 ml de THF, 0,35 ml (0,69 mmol) de cloruro de *tert*-butilmagnesio (2M en THF) y se agitó durante 1 h a -78° C. Luego se añadió a la mezcla de reacción 30 ml de éter y 5 ml de 7 ml de NaHCO₃ acuoso. Se ajustó el pH a 8 – 9 con NaOH 2 N. Se extrajo la capa de agua con CH₂Cl₂ (3 veces, 30 ml cada una). Se secó la capa orgánica reunida sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,88 (s, 9H), 2,46 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,97 (s, 1H), 3,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,31-3,39 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 7,24-7,36 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 490 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 492 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

15

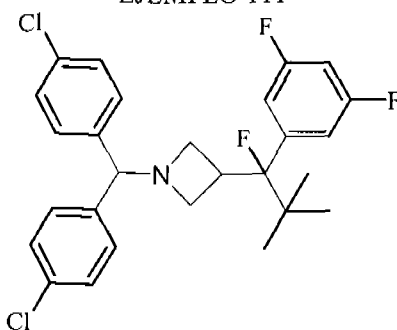
EJEMPLO 110



1-[Bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidina

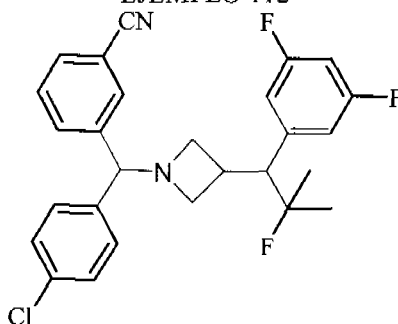
Se añadió a una solución de 80 mg (0,163 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol (**2**) en 1 ml de CH₂Cl₂, 86 μ l (0,653 mmol) de DAST y se agitó durante 1 h a -78°C y durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió luego de nuevo otros 86 μ l (0,653 mmol) de DAST y se agitó durante 3 h a 38-45°C. Se añadió luego a la mezcla de reacción 20 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de NaHCO₃ acuoso. Se ajustó el pH a 8-9 con NaOH 2 N. Se extrajo la capa de agua con CH₂Cl₂ (3 veces, 20 ml cada una). Se secó la capa orgánica reunida sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,06 (s, 9H), 3,37 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,67 (m, 1H), 7,25 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 7,33 (d, J = 7 Hz, 4H); espectro de masas: m/e = 472 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 474 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

EJEMPLO 111

1-[Bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil]azetidina

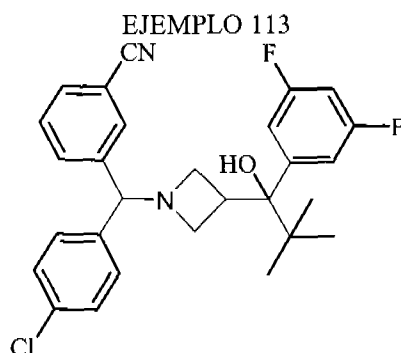
Elusión adicional de la columna del ejemplo 110 dio el compuesto del título como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,895 (s, 9H), 2,39 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 492 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 494 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).

EJEMPLO 112

1-{1-[(3-Chlorofenil)(4-clorofenil)-metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina

Se añadió a una solución de 175 mg (0,368 mmol) de 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol (**1**) en 3 ml de CH₂Cl₂, 1 ml de fluoruro de hidrógeno - piridina.

Se agitó la reacción durante 9 h a 42° C. Se vertió luego la mezcla de reacción a 7 ml de NaOH 5 N, 7 ml de NaHCO₃ acuoso y 30 ml de CH₂Cl₂. Se ajustó el valor del pH a 8 – 9 con NaOH 2 N. Se extrajo la capa de agua con CH₂Cl₂ (3 veces, 30 ml cada una). Se secó la capa orgánica reunida sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / metil terc-butil éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco; RMN¹ (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 22 Hz, 6H), 2,33 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 6,68-6,71 (m, 3H), 7,21-7,33 (m, 8H); espectro de masas: m/e = 478 (M+1 ³⁵Cl, ³⁵Cl) y 480 (M+1 ³⁵Cl, ³⁷Cl).



3-((4-Clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

Etapas 1 3-[1-(3,5-Difluorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió a una solución de 3,07 g (10,34 mmol) de 3-(3,5-difluorobenzoyl)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 20 ml de THF, 36,19 ml (36,19 mmol) de cloruro de *terc*-butilmagnesio y se agitó durante 3,5 h a -78° C. Se añadió a la solución 8 ml de NH₄Cl acuoso y se filtró la solución para eliminar el sólido. Se lavó el filtrado con éter. Se concentró la capa orgánica reunida para eliminar los disolventes y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,897 (s, 9H), 1,425 (s, 9H), 2,234(a, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,71 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 6,53- 6,74 (m, 3H).

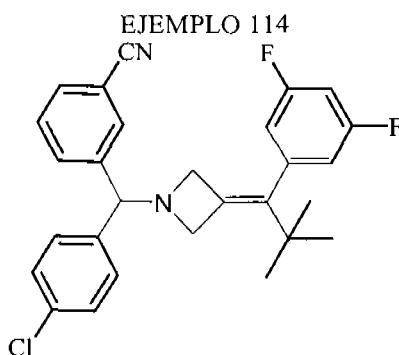
Etapas 2 1-azetidin-3-il-1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol

Se añadió a una solución de 210 mg (0,59 mmol) de 3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2) en 1 ml de CH₂Cl₂, 1,5 ml de TFA y se agitó la solución durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentró y se lavó con éter para dar el compuesto del título como sólido blanco; espectro de masas: m/e = 256 (M+1).

Etapas 3 3-((4-Clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil]azetidin- 1-il}metil)benzonitrilo

Se sometió la mezcla de reacción de 135 mg (0,44mmol) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 105 mg (0,367 mmol) de 1-azetidin-3-il-1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol (3) y 230 ul

(1,32mmol) de *N, N*-diisopropiletilamina en 6 ml de acetonitrilo durante 3 h. Luego se concentró esta y se disolvió el residuo en 5 ml de hexano / éter. Se añadió 1 ml de HCl 1 N en éter a la anterior solución para hacer sal. Se filtró y se lavó con hexano / éter. Se neutralizó el residuo con base y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar un diastereómero racémico del compuesto del título; espectro de masa: $m/e = 481$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 483 ($M+1$ ^{37}Cl). Elución adicional de la columna dio el otro diastereómero racémico del compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 481$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 483 ($M+1$ ^{37}Cl).



3-((4-Clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidin-1-il}metil) benzonitrilo

Etapas 1 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió a una solución de 1,72 g (4,84 mmol) de 3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**2**) en 25 ml de CH_2Cl_2 , 5,76 ml de DAST y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se vertió en 50 ml de CH_2Cl_2 , 25 ml de NaHCO_3 acuoso y 15 ml de NaOH 6 N. Se ajustó a pH 8 ~ 9 con NaOH 2 N. Se extrajo la capa de agua con CH_2Cl_2 (3 veces, 50 ml cada vez). Se secó la capa orgánica reunida sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título (**2**) como un sólido blanco; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,10 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 4,05 (t, $J = 2,8$ Hz, 2H), 4,73 (t, $J = 2,8$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,74 (m, 1H).

Etapas 2 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidina

Se añadió a una solución de 210 mg (0,623 mmol) de 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en 1 ml de CH_2Cl_2 , 1,5 ml de TFA seguido de agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se lavó con éter para dar el compuesto del título como sólido blanco; espectro de masas: $m/e = 238$ ($M+1$).

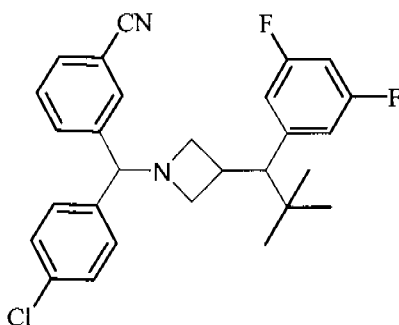
Etapas 3 3-((4-Clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 99 mg (0,32 mmol) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 80 mg (0,216 mmol) de 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidina y 113 μl (0,65 mmol) de *N*,

N-diisopropiletilamina en 3 ml de acetonitrilo a reflujo durante 3 horas. Luego se concentró la reacción y se disolvió el residuo en 5 ml de hexano / éter. Se añadió una solución de 1 ml de HCl 1 N en éter a la anterior solución para preparar la sal. Se filtró la mezcla y se lavaron los sólidos con hexano/éter. Se neutralizó el residuo con NaOH y se purificó la base libre mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,07 (s, 9H), 3,37 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8Hz, 2H), 6,74 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H); espectro de masas: m/e = 463 (M+1 ³⁵Cl) y 465 (M+1 ³⁷Cl).

10

EJEMPLO 115



3-((4-Clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

Etapas 1 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 Se presurizó una mezcla de 720 mg (2,14 mmol) de 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 600 mg de paladio sobre carbón activado (10%) en 6 ml de acetato de etilo y 5 ml de MeOH hasta 0,34 MPa (50 psi) con gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 72 h. Se filtró la solución a través de CELITE y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,88 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 2,69 (d, J = 11Hz, 1H), 3,09-3,18 (m, 2H), 3,71 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,12 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (a, 1H), 6,69 (m, 2H);

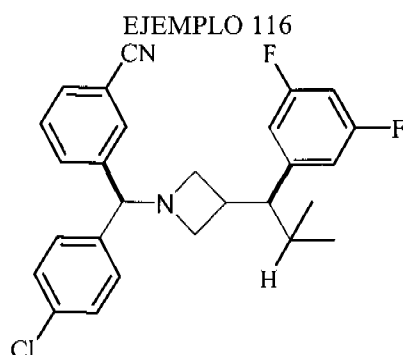
Etapas 2 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidina

25 Se añadió a una solución de 360 mg (1,06 mmol) de 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en 1,5 ml de CH₂Cl₂, 1,5 ml de TFA y se agitó la solución durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentró y lavó con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco; espectro de masas: m/e = 240 (M+1).

Etapas 3 3-((4-Clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

Se calentó a reflujo una mezcla de 263 mg (0,86 mmol) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 213 mg (0,574 mmol) de 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidina y 300 μ l (1,72 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 6 ml de acetonitrilo durante 3 h. Se concentró luego la solución y se disolvió el residuo en 5 ml de hexano / éter. Se añadió 1,5 ml de HCl 1 N en éter a la anterior solución para preparar sal. Se filtró y lavó con hexano / éter. Se neutralizó el residuo con base y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos / acetato de etilo para dar un diastereómero racémico del compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 465$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 467 ($M+1$ ^{37}Cl). Elución adicional de la columna dio el otro diastereómero racémico del compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 465$ ($M+1$ ^{35}Cl) y 467 ($M+1$ ^{37}Cl).

10



3-((S)-(4-Clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo

Etapas 1 (1S)-1-(3,5-Difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]acetona

15 Se separó 1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]acetona racémico (preparado como se describe en el ejemplo 2) en sus dos enantiómeros componentes mediante cromatografía en una columna ChiralPak OD usando eluyente isopropanol-heptano al 1,5%. El enantiómero que eluye más lentamente fue el diastereómero (+) (S). Este material se tomó directamente en la misma etapa.

Etapas 2 3-[(1R)-1-(3,5-Difluorofenil)-2-metilprop-2-en-1-il]-1-(difenilmetil)azetidina

20 Se enfrió una suspensión de 1,08 g (3 mmol) de bromuro de metiltrifenilfosfonio en THF seco hasta -78°C en N_2 . A esto se añadió 1,4 ml de una solución 1,6 M de butilitio en hexano y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió una solución de 0,285 g (0,73 mmoles) de (1S)-1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]acetona en 2 ml de THF y la solución se agitó durante 2 h a -78°C antes de dejar que se calentase hasta -10°C . Se desactivó la reacción mediante adición de 10 ml de solución de NH_4Cl acuosa saturada y se diluyó con 25 ml de éter. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con tres porciones de 20 ml de éter y se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite claro; espectro de masas: $m/e = 390$ ($M+1$).

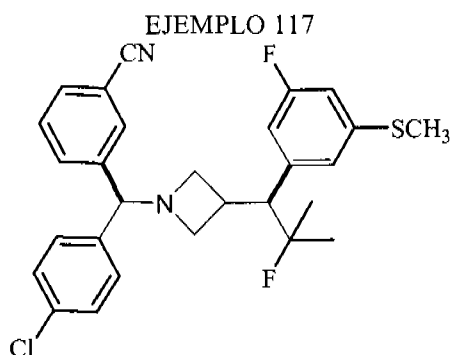
25

Etapas 3 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidina

Se agitó una mezcla de 250 mg (0,64 mmoles) de 3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilprop-2-en-1-il]-1-(difenilmetil)azetidina y 50 mg de Pd/C al 10% en 10 ml de metanol y 2 ml de HCl 1 M en éter a 0,272 MPa (40 psi) de H₂. Después de 8 h, se filtró la solución y se concentró el filtrado. Se trituró el residuo con hexano para eliminar el difenilmetano y se recogió el residuo para dar el compuesto del título como un sólido blanco; espectro de masas: $m/e = 226 (M+1)$

Etapa 4 3-((*S*)-(4-Clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo

Se agitó una mezcla de 106 mg (0,5 mmoles) de clorhidrato de 3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidina de la etapa 3 y 0,650 g (2 mmoles) de Cs₂CO₃ en 5 ml de acetonitrilo seco a temperatura ambiente en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark pequeña. Después de 15 minutos, se añadió 0,306 g (1 mmol) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y se calentó la mezcla a 60° C. Después de 18 h se repartió la solución entre acetato de etilo y agua. Se separaron las capas y se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄. Se filtró la solución y se concentró el filtrado hasta un aceite. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre una columna ChiralPak AD usando isopropanol – heptano al 4% para dar dos enantiómeros. Se reunieron las fracciones que contienen el diastereómero producto que eluye más lentamente y se concentraron para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 451 (M+1, ^{35}\text{Cl})$ y $453 (M+1, ^{37}\text{Cl})$.



3-[(*S*)-(4-Clorofenil)(3-{(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidín-1-il)metil]benzonitrilo

Etapa 1 3-[(1*S*)-1-(3,5-Difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina

Se desgasificó una mezcla de 0,408 mg (1,0 mmol) de 3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina y 90 mg (1,3 mmoles) de NaSCH₃ en 2 ml de DMF seco con N₂. Después de 15 minutos, se calentó la solución a 110° C en N₂. Después de 20 minutos, se enfrió la solución, se repartió entre 100 ml de éter y 10 ml de NaOH 1 M y se lavó la capa acuosa con dos porciones de 50 ml de éter. Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró. Se filtró el residuo a través de gel de sílice usando acetato de etilo – hexano al 10% para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 438 (M+1)$.

Etapa 2 3-{(1S)-2-Fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidina

Se eliminó el grupo benzhidrilo de 0,431 g (0,95 mmoles) de 3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina mediante reacción con 0,3 ml de cloroformato de 1-cloroetilo en 5 ml de THF seco como se describe en la etapa 1 del ejemplo 79 para dar el compuesto del título; espectro

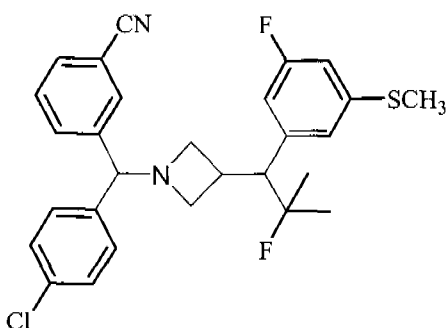
5 de masas: $m/e = 272 (M+1)$.

Etapa 3 3-[(S)-(4-Clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

Se alquiló una muestra de 0,233 mg (0,86 mmoles) de 3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidina con 263 mg (0,86 mmoles) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y 0,975 mg

10 (3 mmoles) de Cs_2CO_3 como se describe en la etapa 2 del ejemplo 79 para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 497 (M+1, ^{35}\text{Cl})$; $499 (M+1, ^{37}\text{Cl})$

EJEMPLO 118



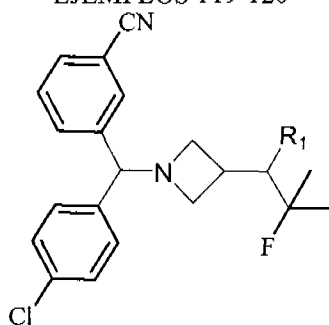
15

3-[(R)-(4-Clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

Elución adicional de la columna de la etapa 3 del ejemplo 117 dio el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 497 (M+1)$.

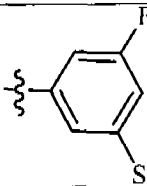
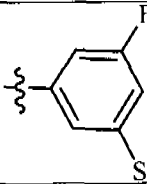
20

EJEMPLOS 119-120

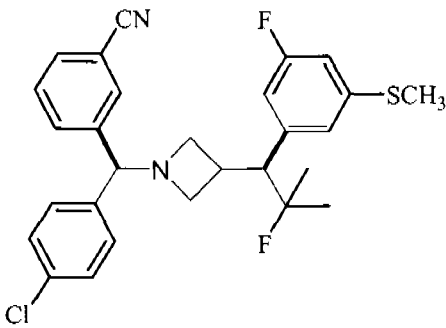


Los siguientes ejemplos se prepararon como se describe en el ejemplo 117 excepto en que la sal de potasio de los tioles se usaron en la etapa 1 en lugar de las sales de sodio.

444
444

Ejemplo	Nombre	R1	Espectro de masas m/e
119	3-[(S)-(4-clorofenil)(3-((1S)-1-[3-(etiltio)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo		511 (M+1, ³⁵ Cl); 513 (M+1, ³⁷ Cl)
120	3-[(S)-(4-clorofenil)(3-((1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(isopropiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo		525 (M+1, ³⁵ Cl); 527 (M+1, ³⁷ Cl)

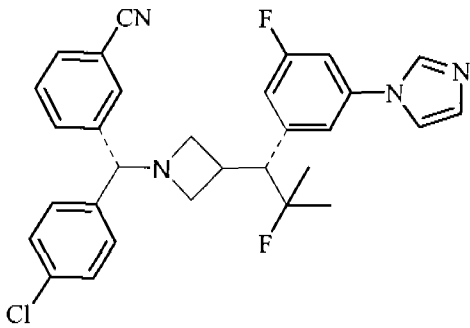
EJEMPLO 121



5 h3-[(S)-(4-Clorofenil)(3-((1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

Se añadió a una solución de 80 mg (0,16 mmoles) de 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-((1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo en 2 ml diclorometano 0,2 ml de una solución 1 M de ácido metanosulfónico en diclorometano. Se dejó la solución agitar durante 5 minutos, y luego se añadió 95 mg (0,36 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico (70%) y se dejó la solución agitar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se diluyó la solución con 25 ml de éter y se lavó la capa orgánica con tres porciones de 10 ml de NaOH 1 M. Se extrajeron de nuevo secuencialmente las capas acuosas con éter y se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se filtró el residuo a través de gel de sílice usando una columna de embudo de 15 ml y acetato de etilo – hexano al 20% para dar el compuesto del título; espectro de masas: m/e = 529 (M+1, ³⁵Cl); 531 (M+1, ³⁷Cl).

EJEMPLO 122



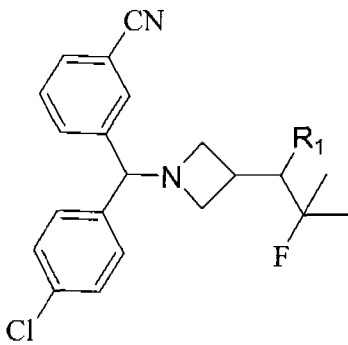
3-[(*R*)-(4-Clorofenil)(3-[(1*R*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il)metil]benzonitrilo.

Se agitó una mezcla de 90 mg (0,192 mmoles) de 3-[(*R*)-(4-clorofenil){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo, 17 mg (0,25 mmoles) de imidazol y 40 mg (0,288 mmoles) de K₂CO₃ en 1,5 ml de DMSO a 150° C en un microondas (con enfriamiento).

Después de 4 h, se vertió la mezcla en 30 ml de éter y 5 ml de agua. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con tres porciones de 10 ml de éter y se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando acetona – hexano al 25% para dar el compuesto del título; espectro de masas: m/e = 517 (M+1, ³⁵Cl); 519 (M+1, ³⁷Cl).

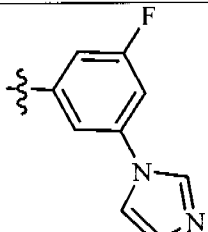
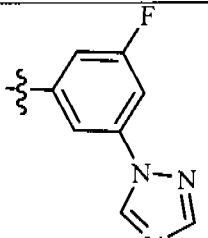
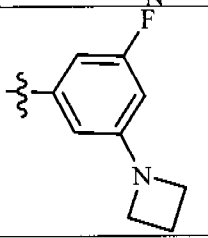
EJEMPLOS 123-125

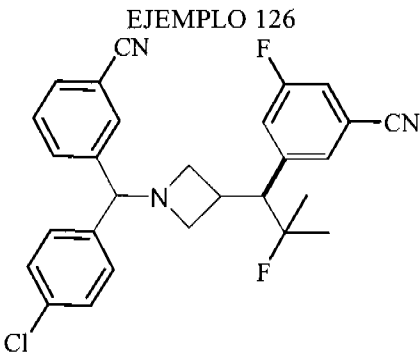
Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 3-[(*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil]benzonitrilo usando la base apropiada (por ejemplo, 1,2,4-triazol, imidazol o azetidina) de acuerdo con el procedimientos descrito en el ejemplo 122.



Ejemplo	Nombre	R ₁	Espectro de masas m/e
---------	--------	----------------	-----------------------

446
446

123	<u>3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1H-imidazol-1-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo</u>		517 (M+1, 35Cl); 519 (M+1, 37Cl)
124	<u>3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo</u>		518 (M+1, 35Cl); 520 (M+1, 37Cl)
125	<u>3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-azetidin-1-il-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{(4-clorofenil)metil]benzonitrilo</u>		506 (M+1, 35Cl); 509 (M+1, 37Cl)



- 3-((1S)-1-{1-[(S)-(4-Clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo
- 5 Etapa 1 (2R)-(3-Bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)-3-hidroxiazetidin-3-il]acetato de etilo
- Se preparó el compuesto del título a partir de 3-bromo-5-fluorofenilacetato de etilo y 1-[bis-fenilmetil]azetidin-3-ona (preparación 2) mediante el procedimiento descrito en la etapa 2 de la preparación 3 excepto en que se usó hexametildisilamida de litio en lugar de butillitio para formar la
- 10 cetona acetal; espectro de masas: m/e = 498 (M+1, ⁷⁹Br), 500 (M+1, ⁸¹Br)
- Etapa 2 (3-Bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato de etilo

Se preparó el compuesto del título a partir de (2R)-(3-bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)-3-hidroxiazetidin-3-il]acetato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en la preparación 5; espectro de masas: m/e = 480 (M+1, ⁷⁹Br), 482 (M+1, ⁸¹Br)

Etapa 3 (3-Bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]acetato de etilo

- 5 Se preparó el compuesto del título a partir de (3-bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-iliden]acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación 6 excepto que se usó THF como el co-disolvente; espectro de masas: m/e = 482 (M+1, ⁷⁹Br), 484 (M+1, ⁸¹Br).

Etapa 4 1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-metilpropan-2-ol

- 10 Se preparó el compuesto del título a partir de (3-bromo-5-fluorofenil)[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 49; espectro de masas: m/e = 468 (M+1, ⁷⁹Br), 470 (M+1, ⁸¹Br).

Etapa 5 (1S)-1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-metilpropan-2-ol

- 15 Se separaron los enantiómeros del producto de la etapa 4 mediante cromatografía en una columna ChiralPak AD usando isopropanol-heptano al 3% como se describe en la etapa 1 del ejemplo 49; espectro de masas: m/e = 468 (M+1).

Etapa 6 3-[(1S)-1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina

- 20 Se preparó el compuesto del título a partir de (1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-metilpropan-2-ol de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 76; espectro de masas: m/e = 470 (M+1, ⁷⁹Br), 472 (M+1, ⁸¹Br).

Etapa 7 3-[(1S)-1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina

Se preparó el compuesto del título a partir de 3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 79; espectro de masas: m/e = 304 (M+1, ⁷⁹Br), 306 (M+1, ⁸¹Br).

- 25 Etapa 8 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-Bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo

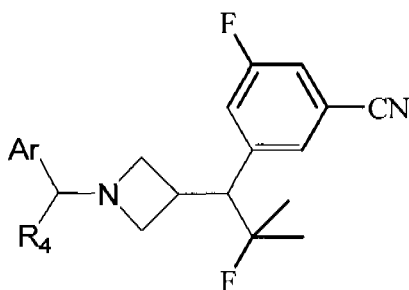
Se preparó el compuesto del título a partir de 3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 79 excepto que se usó diisopropiletilamina en lugar de Cs₂CO₃; espectro de masas: m/e = 529 (M+1, ³⁵Cl, ⁷⁹Br), 531 (M+1, ³⁵Cl, ⁸¹Br y ³⁷Cl, ⁷⁹Br), 576 (M+1, ³⁵Cl, ⁸¹Br).

- 30 Etapa 9 3-((1S)-1-{1-[(S)-(4-Clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo

Se desgasificó una suspensión de 143 mg (0,27 mmoles) de 3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 0,026 mg (0,216 mmoles) de Zn(CN)₂, 5 mg (0,005 mmoles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y 8 mg (0,014 mmoles) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno en 2,5 ml de DMF seco durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se

calentó la solución a 140° C durante 17 h. Se concentró la solución a alto vacío y luego se repartió entre 20 ml de éter, 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. Se separaron las capas y se lavó la capa acuosa con dos porciones de 20 ml de éter – acetato de etilo 1:1. Se secaron las capas orgánicas reunidas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante TLC preparatoria usando acetato de etilo – hexano al 20% para dar el compuesto del título; espectro de masas: m/e = 476 (M+1, ³⁵Cl), 478 (M+1, ³⁷Cl).

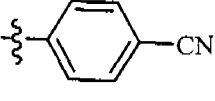
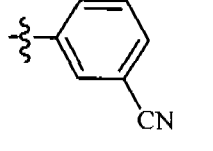
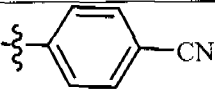
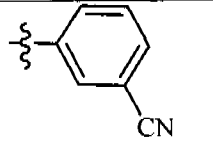
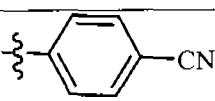
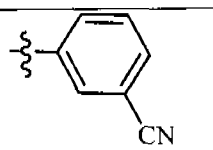
EJEMPLOS 127-143



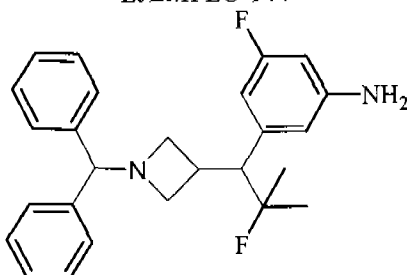
10 Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 126.

Ejemplo	Nombre	Ar	R4	Espectro de masas m/e
127	3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			476 (M+1, ³⁵ Cl), 478 (M+1, ³⁷ Cl).
128	3-((1R)-1-{1-[(R)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			476 (M+1, ³⁵ Cl), 478 (M+1, ³⁷ Cl).
129	3-((1R)-1-{1-[(S)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			476 (M+1, ³⁵ Cl), 478 (M+1, ³⁷ Cl).
130	3-((1S)-1-{1-[(R)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			476 (M+1, ³⁵ Cl), 478 (M+1, ³⁷ Cl).
131	3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-			417 (M+1)

	fluorobenzonitrilo			
132	3-[(1 <i>S</i>)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo			417 (M+1)
133	3-[(1 <i>R</i>)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo			417 (M+1)
134	3-(1-{1-[(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
135	3-((1 <i>S</i>)-1-{1-[(<i>S</i>)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
136	3-((1 <i>R</i>)-1-{1-[(<i>R</i>)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
137	3-((1 <i>S</i>)-1-{1-[(<i>R</i>)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
138	3-((1 <i>R</i>)-1-{1-[(<i>S</i>)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			520 (M+1, ⁷⁹ Br), 522 (M+1, ⁸¹ Br).
139	3-(1-{1-[(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			467 (M+1)
140	3-((1 <i>S</i>)-1-{1-[(<i>S</i>)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo			467 (M+1)

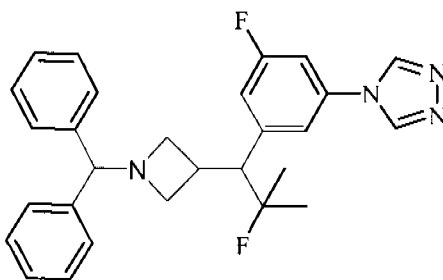
141	<u>3-((1R)-1-{1-[(R)-(3-cianofenil)(4-cianofenil) metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo</u>			467 (M+1)
142	<u>3-((1R)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil) metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo</u>			467 (M+1)
143	<u>3-((1S)-1-{1-[(R)-(3-cianofenil)(4-cianofenil) metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo</u>			467 (M+1)

EJEMPLO 144

(3-{1-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)amina

- Se desgasificó tres veces una mezcla de 105 mg (0,24 mmoles) de 3-[1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina, 2 mg (0,005 mmoles) de 1, 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 2,2 mg (0,0024 mmole) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) en 2 ml de THF seco. Luego se añadió 0,36 ml de una solución 1 M de LHMDs en THF y se agitó la solución a 65° C durante 15 h. Después de haber enfriado la solución hasta temperatura ambiente, se añadió 1 ml de HCl 1 M y se agitó la solución a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, el pH de la solución se ajustó a 7,5 con NaOH 1 M y se separaron las capas. Se lavó la capa acuosa con 20 ml de éter – acetato de etilo 1:1 y se secaron las capas orgánicas reunidas sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título; espectro de masas: m/e = 407 (M+1).

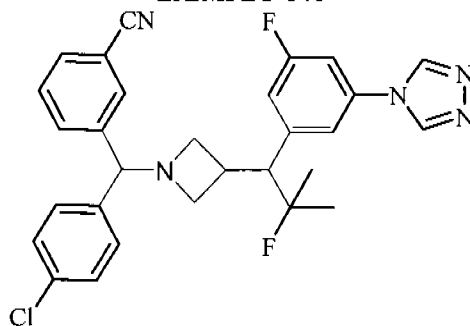
EJEMPLO 145



4-(3-{1-[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol

Se calentó a reflujo una solución de 0,364 g (0,897 mmoles) de (3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)amina, 574 mg (4,04 mmoles) *N*-[(1*E*)-(dimetilamino)metilen]-*N,N*-dimetilhidrazonoformamida y 136 mg (0,72 mmoles) de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en 6 ml durante 36 horas. Se concentró la solución a vacío y se disolvió el residuo en éter. Se agitó la capa de éter con dos porciones de 20 ml de solución de NaHCO₃ saturada y luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂-EtOAc-NH₃ (2M en MeOH), 200:50:4 para dar el compuesto como un sólido blanco: espectro de masas: *m/e* = 459 (*M*+1).

EJEMPLO 146



3-[(4-Clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidín-1-il)metil]benzonitrilo

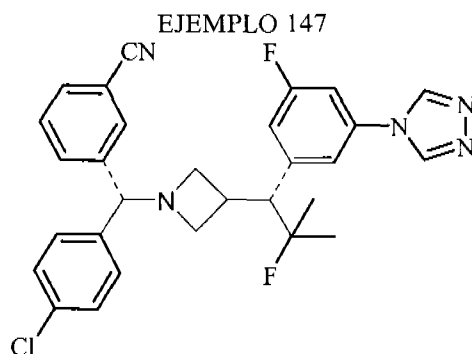
Etapla 1 Clorhidrato de 4-[3-(1-azetidín-3-il-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorofenil]-4H-1,2,4-triazol

Se agitó una mezcla de 190 mg (0,41 mmoles) de 4-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-4H-1,2,4-triazol y 180 mg de Pd/C al 10% en 6 ml de CH₃OH y 0,83 ml de HCl 1M en éter a 0,272 MPa (40 psi) de H₂. Después de 24 h, se filtró la mezcla a través de CELITE y se concentró el filtrado. Se trituro el residuo con tres porciones de 50 ml de hexano-éter 2:1 y se filtró para dar el compuestos del título como un sólido blanco; espectro de masas: *m/e* = 293 (*M*+1).

Etapla 2 3-[(4-Clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidín-1-il)metil]benzonitrilo

Se calentó a reflujo una muestra de 135 mg (0,41 mmoles) de clorhidrato de 4-[3-(1-azetidin-3-il-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorofenil]-4*H*-1,2,4-triazol, 211 mg (0,62 mmoles) de 3-[bromo(4-clorofenil)metil]benzonitrilo y 181 ul (1,025 mmoles) de diisopropiletilamina en 5 ml de CH₃CN seco durante 3 h. Se concentró la solución y se disolvió el residuo en 20 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de NaHCO₃.

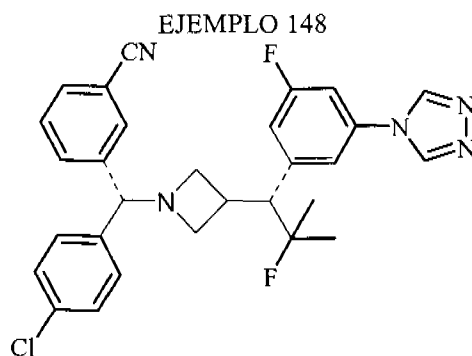
- 5 Se separaron las capas y la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂-EtOAc-NH₃ (2M en MeOH), 200:50:4 para dar el compuesto del título como una mezcla de 4 diastereómeros: espectro de masas: $m/e = 518 (M+1)$.



10 3-[(*R*)-(4-Clorofenil)(3-{(1*R*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

Se purificó el producto de la etapa 3 del ejemplo 146 en una columna ChiralPak AK usando isopropanol – heptano al 20% para dar el compuesto del título; espectro de masas: $m/e = 518 (M+1)$.

15

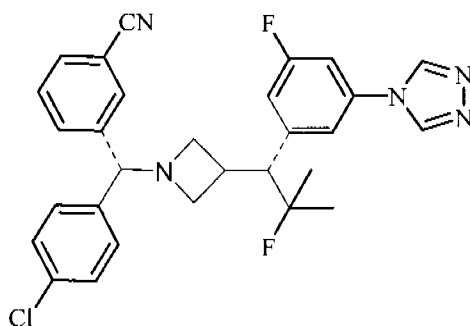


3-[(*S*)-(4-Clorofenil)(3-{(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

20

Elución adicional de la columna ChiralPak AK en el ejemplo 147 con isopropanol – heptano al 20% para el compuesto del título como una mezcla de enantiómeros; espectro de masas: $m/e = 518 (M+1)$.

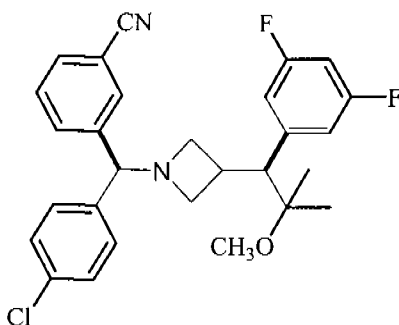
EJEMPLO 149



3-[(*R*)-(4-Clorofenil)(3-{(1*R*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo

Elución adicional de la columna ChiralPak AK en el ejemplo 148 con isopropanol – heptano al 20% para dar el compuesto del título como un enantiómero único; espectro de masas: $m/e = 518 (M+1)$.

EJEMPLO 150

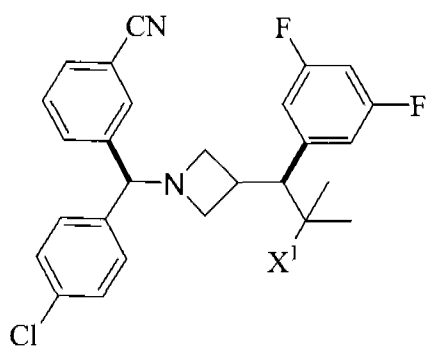


3-((*S*)-(4-Clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metoxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo

Se enfrió una solución de 46,6 mg (0,1 mmoles) de 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo en THF hasta -78°C . A esta se añadió 0,3 ml de una solución 1M de NaHMDS en THF. Después de 10 minutos, se añadió 20 μl de yodometano y se dejó calentar la solución hasta temperatura ambiente. Se repartió la solución entre acetato de etilo y agua y se lavó la capa orgánica con salmuera, se seco sobre MgSO_4 y se concentró. Se filtró el residuo a través de gel de sílice usando acetato de etilo – hexano al 10% para dar el compuesto del título; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,07 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,28 (t, 1H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,74 (d, 1H, $J = 10,7\text{Hz}$), 2,82 (t, 1H, $J = 7,5\text{ Hz}$), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 3H), 7,21-7,4 (m, 8H); espectro de masas: $m/e = 481 (M+1, ^{35}\text{Cl})$ y $483 (M+1, ^{37}\text{Cl})$.

EJEMPLO 151-153

454
154



Los siguientes ejemplos se prepararon a partir de 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 150.

Ejemplo	Nombre	X ¹	Espectro de masas m/e
151	(2 <i>S</i>)-2-{1-[(<i>S</i>)-(4-Clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletil dimetilcarbamato		538 (M+1, ³⁵ Cl); 540 (M+1, ³⁷ Cl)
152	3-[(<i>S</i>)-{3-[(1 <i>S</i>)-2-(Aliloxi)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidín-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo		507 (M+1, ³⁵ Cl); 509 (M+1, ³⁷ Cl)
153	[(2 <i>S</i>)-2-{1-[(<i>S</i>)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil] azetidín-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletoxi]acetato de <i>terc</i> -butilo		581 (M+1, ³⁵ Cl); 583 (M+1, ³⁷ Cl)

5

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo de unión al receptor-1 (CB1) cannabinoide

La determinación de la afinidad de unión se basa en el receptor CB1 humano recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO) (Felder y col, Mol. Pharmacol, 48: 443-450, 1995). El volumen de ensayo total es 250 µl (240 µl de solución de membrana del receptor CB1 más 5 µl de solución de compuesto de prueba más 5 µl de solución de [3H]CP-55940). La concentración final de [3H]CP-55940 es 0,6 nM. El tampón de unión contiene Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 2,5 mM, MgCl₂ 5 mM, 0,5 mg/ml de albúmina de suero bovino exento de ácido graso e inhibidores de proteasa (Cat#P8340, de Sigma). Para iniciar la reacción de unión, se añade 5 µl de solución de ligando marcado radiactivamente, se incuba la mezcla con agitación vigorosa en una agitador durante 1,5 horas a 30° C. La unión finaliza usando un cultivador de 96 pocillos y filtrando a través de filtros GF/C prehumedecidos en polietilenimina al 0,05%. La unión marcada radiactivamente se cuantifica usando contador de centelleos.

10

15

455

Se calculan las afinidades de unión aparentes para distintos compuestos a partir de valores CI_{50} (DeBlasi y col., Trends Pharmacol Sci 10: 227-229, 1989).

El ensayo de unión para el receptor CB2 se hace de forma similar con receptor CB2 humano recombinante expresado en células de CHO.

- 5 Los compuestos antagonistas/agonistas inversos de CB1 de la presente invención tienen CI_{50} inferiores a 1 micromolar en el ensayo de unión a CB1. Compuestos antagonistas/agonistas inversos de CB1 selectivos tienen CI_{50} 100 veces superiores en el ensayo de unión a CB2 que en el ensayo de CB1, y por lo general tienen CI_{50} superiores a uno micromolar en el ensayo de unión a CB2.

10 EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Ensayo de actividad funcional del receptor-1 cannabinoide (CB1)

- La activación funcional del receptor CB1 se basa en el receptor CB1 humano recombinante expresado en células CHO (Felder y col, Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995). Para determinar la actividad agonista o actividad agonista inversa de cualquier compuesto de prueba, se mezclan 50 μ L de
- 15 suspensión celular de CB1-CHO con compuesto de prueba y 70 μ L de tampón de ensayo que contienen 3-isobutil-1-metilxantina 0,34 mM y forskolina 5,1 μ M en placas de 96 pocillos. El tampón de ensayo está comprendido por solución salina equilibrada de Earle suplementada con $MgCl_2$ 5 mM, glutamina 1 mM, HEPES 10 mM, y 1 mg/ml de albúmina de suero bovino. Se incuba la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se finalizó añadiendo 30 μ L/pocillo de HCl 0,5 M. Se cuantificó la cantidad de
- 20 cAMP intracelular total usando New England Nuclear Flashplate y el kit de ensayo radioinmunológico de cAMP.

- Para determinar la actividad antagonista del compuesto de prueba, la mezcla de reacción también contiene 0,5 nM del agonista CP55940, y se cuantifica el inverso del efecto de CP55940. De forma alternativa, se lleva a cabo una serie de curvas de respuesta a la dosis para CP55940 con concentración
- 25 creciente del compuesto de prueba en cada una de las curvas de respuestas a la dosis.

El ensayo funcional para el receptor CB2 se hace de forma similar con el receptor CB2 humano recombinante expresado en células de CHO.

- Los compuestos antagonistas/agonistas inversos de CB1 de la presente invención tienen por lo general CE_{50} menores de 1 micromolar en el ensayo funcional de CB1 y los antagonistas/agonistas
- 30 inversos de CB1 tienen por lo general CE_{50} superiores a 1 micromolar en el ensayo funcional de CB2.

EJEMPLO FUNCIONAL 3

Estudios de ingestión de alimento aguda en ratas o ratones: procedimiento general

- Se usaron en estos estudios ratas o ratones adultos. Después de al menos 2 días de aclimatación a las
- 35 condiciones del vivero (humedad y temperatura controladas, luces encendidas durante 12 horas, apagadas

durante 24 horas) se retira el alimento de las jaulas de los roedores. Se administran por vía oral, intraperitoneal, subcutánea, o intravenosa los compuestos experimentales o sus vehículos, antes de la vuelta de una cantidad conocida de alimento a la jaula. El intervalo óptimo entre presentación de dosificación y alimento está basado en la semi-vida del compuesto en base a cuando las concentraciones en cerebro del compuesto son máximas. Se mide el alimento que queda a distintos intervalos. La ingesta de alimento se calcula como gramos de alimento tomados por gramo de peso corporal dentro de cada intervalo de tiempo y se comparan el efecto supresor del apetito de los compuestos con el efecto del vehículo. En estos experimentos se pueden usar muchas razas de ratón o rata, y distintos piensos para roedores convencionales.

10

EJEMPLO BIOLÓGICO 4

Estudios de reducción de peso crónica en ratas o ratones: procedimiento general

Se usaron ratas o ratones adultos en estos estudios. Después o justo tras el destete, las ratas o ratones se hacen obesos debido al acceso exclusivo a dietas que contienen grasa y sacarosa en proporciones mayores a las de la dieta de control. Las razas de rata comúnmente usadas incluyen crías Sprague Dawley de Charles River Laboratories. Aunque se pueden usar varias razas de ratón, los ratones c57Bl/6 son más proclives a la obesidad e hiperinsulinemia que otras razas. Las dietas comunes usadas para inducir obesidad incluyen: Research Diets D12266B (32% de grasa) o D12451 (45% de grasa) y BioServ S3282 (60% de grasa). Los roedores ingieren pienso hasta que son significativamente más pesados y tienen una mayor proporción de grasa corporal que las ratas de la dieta de control, frecuentemente 9 semanas. Los roedores reciben inyecciones (1 a 4 por día) o infusiones continuas de compuestos experimentales o sus vehículos bien por vía oral, intraperitoneal, subcutánea o intravenosa. Se miden la ingestión de alimento y pesos corporales diariamente o más frecuentemente. Se calcula la ingestión de alimento como gramos de alimento tomados por gramo de peso corporal dentro de cada intervalo de tiempo y se comparan los efectos supresores del apetito y de pérdida de peso de los compuestos con los efectos del vehículo.

25

EJEMPLO BIOLÓGICO 5

Ensayo de suspensión por la cola

El ensayo de suspensión por la cola se ha usado ampliamente para el seguimiento de efectos tipo antidepresivo de compuestos en ratones (Steru y col., 1987), ratas (Izumi y col, 1997) y jerbos (Varty y col., 2003). Este ensayo se basa en el principio de que tenga lugar el desamparo cuando el animal esté expuesto a una situación adversa sostenida. Brevemente, cuando el animal se suspende por su cola muestra varios comportamiento orientados al escape intercalados con periodos de inmovilidad que evolucionan con momentos hasta inmovilidad completa. El pre-tratamiento con una amplia variedad de antidepresivos, tales como compuestos tricíclicos, bloqueadores de captación de monoamina, o inhibidores de recaptación de serotonina (SSRI), disminuye de forma significativa la duración de la

35

inmovilidad en toda la prueba, mientras que los ansiolíticos o antipsicóticos no lo hacen (Wong y col., 2000; Oxenkrug 1999).

Sujetos

- Se alojan ratones macho en un espacio común mantenido a temperatura (22° C) y humedad (30-70%) constantes, con alimento (Harlan Teklad Diet #7012, 5% de grasa; 3,75 kcal/g) y agua disponible a voluntad. Para los experimentos de comportamiento, se alojan los ratones por grupos (10/jaula) en un ciclo de luz/oscuridad invertido (luces encendidas a las 21:00 h, apagadas a las 09:00 h) y las pruebas tuvieron lugar entre 10:00 h y 14:00 h.

Fármacos

- Se solubilizaron los compuestos de fórmula (I) en solución salina Tween 80 al 1%, se puede usar adición de DMSO para aumentar la solubilidad. Se dosificaron los compuestos por vía intraperitoneal en un volumen de 0,1 ml.

Ensayo de suspensión por la cola

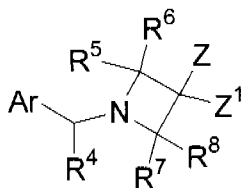
- Se usa un equipo para suspensión por la cola automatizado (TSE Systems, Bad Homburg, Alemania) con un soporte para suspensión por la cola conectado a una célula de carga lineal de precisión. Se inserta un centímetro de la cola del ratón en el soporte para suspensión por la cola y se sujeta con cinta adhesiva no irritante. Los ratones son suspendidos por la cola, a una altura de 35 cm de la superficie de la mesa durante 6 minutos. Durante este tiempo la células de carga registra los movimientos del ratón y transmite la información a un equipo informático central, que luego registra la tasa de inmovilidad dentro del curso de la sesión, y calcula la duración total de inmovilidad.

La duración total de inmovilidad se usa como la variable dependiente en análisis de una vía de Variance (ANOVA) tras tratamiento.

- Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones determinadas de la misma, los especialistas en la técnica apreciarán que se pueden hacer distintos cambios, modificaciones y sustituciones en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, se pueden aplicar dosificaciones efectivas distintas de las dosificaciones determinadas descritas en esta invención anteriormente como una consecuencia de variaciones en la conformidad del mamífero en tratamiento para cualquiera de las indicaciones de los compuestos de la invención indicadas anteriormente. Igualmente, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y en función del compuesto activo determinado seleccionado o de si hay presentes vehículos farmacéuticos, así como también del tipo de formulación y modo de administración usado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención. Por tanto, se pretende que la invención sea definida por el alcance de las reivindicaciones que siguen y que tales reivindicaciones sean interpretadas tan ampliamente como sea razonable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



(I)

en la que:

Ar se selecciona de:

- (1) fenilo, y
- (2) piridilo;

en los que fenilo y piridilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^c;

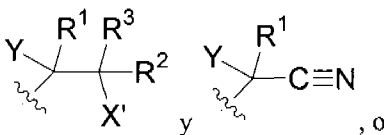
R⁴ se selecciona de:

- (1) alquilo C₁-6, de cadena lineal o ramificada,
- (2) alquenilo C₂-6, de cadena lineal o ramificada,
- (3) alquinilo C₂-6, de cadena lineal o ramificada,
- (4) cicloalquilo C₃-7,
- (5) fenilo, y
- (6) heteroarilo;

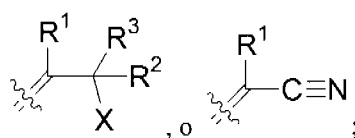
en los que alquilo, alquenilo y alquinilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^b, y cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^c;

R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, alquilo C₁-6, no sustituido o sustituido con R^b, y alquenilo C₂-6, no sustituido o sustituido con R^b;

Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y -N(R¹¹)(R¹²), y Z¹ se selecciona de :



Z y Z¹ forman conjuntamente:



X y X' se seleccionan independientemente de:

- (1) hidroxí,
- (2) alquilo C₁-6, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
- 5 sustituyentes R^b,
- (3) perfluoroalquilo C₁-6,
- (4) alquénilo C₂-6, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
- sustituyentes R^b,
- (5) alquínilo C₂-6, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos
- 10 sustituyentes R^b,
- (6) ciano,
- (7) -C(O)R¹⁰,
- (8) -C(O)OR¹⁰,
- (9) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
- 15 (10) -N(R⁹)S(O)_nR¹⁰,
- (11) -NR⁹C(O)R¹⁰,
- (12) -NR⁹C(O)OR¹⁰,
- (13) -N(R¹¹)(R¹²),
- (14) -S(O)_nR¹⁰,
- 20 (15) -OR¹⁰,
- (16) -OC(O)R¹⁰, y
- (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²);

Y se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- 25 (2) hidroxí,
- (3) alquilo C₁-3,
- (4) fluoro,
- (5) alquilo C₁-3,
- (6) trifluorometilo, y
- 30 (7) -N(R¹¹)(R¹²);

R¹ se selecciona de:

- (1) arilo,
- (2) heteroarilo,

(3) cicloalquilo C₃₋₇, y

(4) cicloheteroalquilo,

en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^c;

5 R² se selecciona de:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b,

(3) fluoro,

10 (4) hidroxilo,

(5) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada; y

R³ se selecciona de:

(1) hidrógeno,

(2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b,

15

(3) fluoro,

(4) hidroxilo,

(5) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada;

o R² y R³, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo carbonilo, o un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros;

20

con la condición de que cuando X' es hidroxilo, -NR⁹C(O)R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²), o OR¹⁰, entonces R² y R³ no sean:

(1) ambos hidrógeno, ni

(2) formen un grupo carbonilo junto con el carbono al cual están unidos;

25 R⁹ se selecciona de: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y alqueno C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituidos o sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;

R¹⁰ se selecciona de:

(1) alquilo C₁₋₄, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a,

30

(2) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a,

(3) arilalquilo C₁₋₄, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido en uno, dos o tres átomos de carbono con uno a tres sustituyentes R^a, y

(4) -CF₃;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de:

35

(1) hidrógeno,

- (2) alquilo C₁-8, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
 (3) alquenilo C₂-8, de cadena lineal o ramificada,
 (4) perfluoroalquilo C₁-6, de cadena lineal o ramificada,
 5 (5) cicloalquilo C₃-7, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
 (6) cicloalquil-alquilo C₁-6, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
 (7) cicloheteroalquilo,
 (8) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
 10 (9) heteroarilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
 (10) arilalquilo C₁-6, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
 (11) heteroarilalquilo C₁-6, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,

- R¹¹ y R¹² junto con el(los) átomo(s) al(a los) que está(n) unido(s) forma(n) un anillo heterocíclico de 4
 15 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y N-R⁹;

cada R^a se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
 (2) N(R^e)(R^f),
 20 (3) carboxi,
 (4) alquilo C₁-4,
 (5) alcoxi C₁-4,
 (6) arilo,
 (7) arilalquilo C₁-4,
 25 (8) hidroxí,
 (9) CF₃,
 (10) -OC(O)alquilo C₁-4, y
 (11) ariloxi,
 en los que alquilo es de cadena lineal o ramificada;

- 30 cada R^b se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
 (2) -OR¹⁰,
 (3) -CF₃,
 (4) arilo,
 35 (5) heteroarilo,

- (6) ciano,
 (7) $-C(O)R^{10}$,
 (8) $-C(O)OR^{10}$,
 (9) $-C(O)N(R^e)(R^f)$,
 5 (10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$,
 (11) $-NR^9C(O)R^{10}$,
 (12) $-NR^9C(O)OR^{10}$,
 (13) $-N(R^e)(R^f)$,
 (14) $-S(O)_nR^{10}$,
 10 (15) $-S(O)_2OR^{10}$,
 (16) $-OC(O)R^{10}$, n
 (17) $-OC(O)N(R^e)(R^f)$, y
 (18) $-NO_2$,
 (19) cicloalquilo C_{3-7} , y
 15 (20) cicloheteroalquilo;
 en los que cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d ;

cada R^c se selecciona independientemente de:

- 20 (1) halógeno,
 (2) $-OR^{10}$,
 (3) $-CF_3$,
 (4) arilo,
 (5) heteroarilo,
 25 (6) ciano,
 (7) $-C(O)R^{10}$,
 (8) $-C(O)OR^{10}$,
 (9) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$,
 (10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$,
 30 (11) $-NR^9C(O)R^{10}$,
 (12) $-NR^9C(O)OR^{10}$,
 (13) $-N(R^{11})(R^{12})$,
 (14) $-S(O)_nR^{10}$,
 (15) $-S(O)_2OR^{10}$,
 35 (16) $-OC(O)R^{10}$,
 (17) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$,

- (18) $-\text{NO}_2$,
 (19) cicloalquilo C3-7,
 (20) cicloheteroalquilo;
 (21) alquilo C1-6.
 5 (22) alqueno C2-6,
 (23) alquino C2-6, y
 (24) aril-alquilo C1-6;

en los que alquilo, alqueno, alquino son de cadena lineal o ramificada; alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a
 10 cuatros sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d ,

cada R^d se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
 (2) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$
 (3) alquilo C1-4,
 15 (4) alcoxi C1-4,
 (5) arilo,
 (6) arilalquilo C1-4,
 (7) hidroxilo,
 (8) CF_3 ,
 20 (9) $-\text{OCF}_3$,
 (10) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
 (11) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$,
 (12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,
 (13) $-\text{OC}(\text{O})\text{alquilo C1-4}$,
 25 (14) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
 (15) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,
 (16) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,
 (17) $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,
 (18) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, y
 30 (19) ariloxi,

en los que alquilo es de cadena lineal o ramificada;

R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de:

- (1) hidrógeno,
 (2) alquilo C1-8, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres
 35 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C1-6,

- 5 (3) alqueno C₂₋₈, de cadena lineal o ramificada,
 (4) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
 (5) alquilcarbonil- C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆,
 (6) alquilcarbonilo C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆,
 (7) cicloalquilo C₃₋₇,
 10 (8) cicloalquilo-alquilo C₁₋₆, en la que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
 (9) cicloheteroalquilo,
 (10) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarbonilo,
 (11) arilcarbonil-, no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo, y metilcarbonilo,
 15 (12) arilcarbonilo-, no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarbonilo,
 (13) heteroarilo, no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarbonilo, y
 20 (14) arilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, y
 (15) heteroarilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, o
 25 R^e y R^f junto con el(los) átomo(s) al(a los) que está(n) unido(s) forma(n) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y N-R⁹;

n se selecciona de 0, 1, y 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

uno de R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ es metilo y los otros tres son cada uno hidrógeno, o R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno o hidrógeno,

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Ar se selecciona de:

- 5
- (1) fenilo,
 - (2) 3-cianofenilo,
 - (3) 4-trifluorometilfenilo,
 - (4) 4-cloro-3-yodofenilo,
 - (5) 4-bromofenilo,
 - (6) 3-metilsulfonilfenilo,
 - (7) 4-clorofenilo,
 - (8) 4-fluorofenilo; y
 - 10 (9) 4-metilfenilo,

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que Ar es 4-clorofenilo.

15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R⁴ se selecciona de:

- (1) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
- (2) alquenilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
- (3) fenilo,
- (4) tienilo, y
- 20 (5) piridilo;

en los que alquilo, y alquenilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes halógeno, y fenilo y piridilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de: halógeno, ciano, -S(O)₂CH₃, -NHSO₂CH₃, trifluorometilo y metilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R⁴ se selecciona de:

- (1) metilo,
- (2) n-butilo,
- (3) 3-butenilo,
- 30 (4) fenilo,
- (5) 4-clorofenilo,
- (6) 4-fluorofenilo,
- (7) 3-cianofenilo,
- (8) 3-bromofenilo,
- 35 (9) 4-trifluorometilfenilo,
- (10) 4-metilsulfonilfenilo,

- 5
- (11) tienilo,
 - (12) 4-bromo-2-tienilo,
 - (13) 4-ciano-2-tienilo,
 - (14) piridilo,
 - (15) 2-cloro-5-piridilo.
 - (16) 2-cloro-4-piridilo, y
 - (17) 3-cloro-6-piridilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R¹ se selecciona de:

- 15
- (1) fenilo,
 - (2) imidazolilo,
 - (3) tienilo,
 - (4) piridilo,
 - (5) ciclopropilo,
 - (6) ciclopentilo, y
 - (7) ciclohexilo,

en el que el resto R¹ está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, metilo, ciano, SO₂CH₃, SCH₃, SCH₂CH₃, SCH(CH₃)₂, NH₂, y

20 trifluorometilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R¹ es 3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil, 3-fluoro-5(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenilo, 3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenilo, 3,5-difluorofenilo, y 3-ciano-5-fluorofenilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

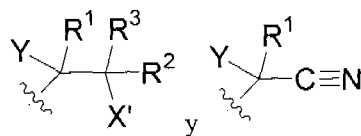
 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de:

- 30
- (1) hidrógeno,
 - (2) metilo,
 - (3) hidroxilo, y
 - (4) trifluorometilo, o

R² y R³, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo carbonilo; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y $-NH_2$, y Z^1 se selecciona de:

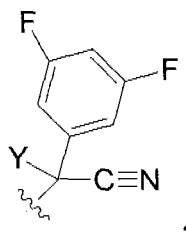


y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Z es hidrógeno, y Z^1 es:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que Y se selecciona de:

(1) hidrógeno,

(2) hidroxilo,

(3) fluoro, y

(4) metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que Y es hidrógeno; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que X' se selecciona de:

(1) hidroxilo,

(2) alquilo C_{1-4} , de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, y metoxi,

25

- (3) trifluorometilo,
 (4) alquenilo C₂₋₄, de cadena lineal o ramificada,
 (5) ciano,
 (6) -C(O)CH₃,
 5 (7) -C(O)OH,
 (8) -C(O)OCH₃,
 (9) -C(O)N(R¹¹)(R¹²),
 (10) -NHS(O)₂R¹⁰,
 (11) -NHC(O)R¹⁰,
 10 (12) -NHC(O)OR¹⁰,
 (13) -N(R¹¹)(R¹²),
 (14) -S(O)₂R¹⁰,
 (15) -OR¹⁰,
 (16) -OC(O)R¹⁰, y
 15 (17) -OC(O)N(R¹¹)(R¹²);

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que:
 Z y Z¹ forman conjuntamente:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que X se selecciona de:
- 25 (1) hidroxilo,
 (2) metilo,
 (3) etilo,
 (4) isopropilo,
 (5) t-butilo,
 (6) sec-butilo,
 30 (7) n-butilo,
 (8) hidroximetil-
 (9) metoxi,

- (10) trifluorometilo,
 (11) alilo,
 (12) ciano,
 (13) -C(O)CH₃,
 5 (14) -C(O)OH,
 (15) -C(O)OCH₃,
 (16) -C(O)N(CH₃)₂,
 (17) -C(O)NH-CH(CH₃)₂,
 (18) -NHS(O)₂C(CH₃)₃,
 10 (19) NH₂,
 (20) -N(CH₃)₂,
 (21) -NH-CH(CH₃)₂,
 (22) -OC(O)CH₃,
 (23) -OC(O)N(CH₃)₂, y
 15 (24) -OC(O)NH-CH(CH₃)₂;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

18. Un compuesto seleccionado de:

- (1) {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol;
 20 (2) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)acetona;
 (3) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (4) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (5) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3-clorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (6) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-metil-1-[4-(metilsulfonil)fenil]propan-2-ol;
 25 (7) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-metil-1-piridin-3-ilpropan-2-ol;
 (8) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (9) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (10) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3-clorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 (11) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
 30 (12) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-metil-1-piridin-3-ilpropan-2-ol;
 (13) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-metil-1-tien-3-ilpropan-2-ol;
 (14) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-metil-1-tien-2-ilpropan-2-ol;
 (15) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-metil-1-(1-metil-1H-imidazol-4-ilpropan-2-ol);
 35 (16) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol;

- (17) 3-(1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-hidroxi-2-metilpropil)benzonitrilo;
- (18) 5-(1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinonitrilo;
- (19) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
- 5 (20) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo;
- (21) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropanonitrilo;
- (22) 1-{1-[1-(4-clorofenil)etil]azetidín-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- 10 (23) 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidín-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (24) 1-{1-[1-(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidín-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (25) 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (26) 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidín-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- 15 (27) 1-{1-[1-(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (28) 1-{1-[1-(4-clorofenil)(4-metilsulfonilfenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (29) 4-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo;
- 20 (30) 1-{1-[1-(4-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (31) 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etanol;
- (32) carbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etil 4-nitrofenilo;
- 25 (33) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;
- (34) dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;
- (35) 1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ol;
- 30 (36) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- (37) 4-nitrofenilcarbonato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- (38) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- 35

- (39) dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- (40) isopropilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;
- 5 (41) dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;
- (42) metilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;
- (43) 2-hidroxietilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)etilo;
- (44) dimetilcarbamato de 2-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilo;
- 10 (45) 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-3-(3,5-difluorofenil)-N-isopropil-2,2-dimetilpropanamida;
- (46) {1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}(3,5-difluorofenil)acetonitrilo;
- (47) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-amina;
- 15 (48) 1-{1-[(3-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (49) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 20 (50) 1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-metilpropan-2-ol;
- (51) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (52) 1-{1-[(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (53) (1S)-1-{1-[(R)-(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- 25 (54) (1R)-1-{1-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (55) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 30 (56) 3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (57) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (58) 3-((R)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 35

- (59) 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}{metil)benzonitrilo;
- (60) (1*RS*)-1-(1-{(*SR*)-(4-clorofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metil}azetidin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- 5 (61) (1*RS*)-1-(1-{(*RS*)-(4-clorofenil)[4-(metilsulfonyl)fenil]metil}azetidin-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (62) 1-{1-[(4-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (63) 1-{1-[bis(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- 10 (64) (1*SR*)-1-{1-[(*SR*)-(2-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (65) (1*RS*)-1-{1-[(*SR*)-(2-clorofenil)(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (66) (1*SR*)-1-{1-[(*SR*)-(2-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- 15 (67) (1*RS*)-1-{1-[(*SR*)-(2-clorofenil)(4-fluorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (68) 3-((*R*)-(4-cloro-3-yodofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}{metil)benzonitrilo;
- 20 (69) 3-((*S*)-(4-cloro-3-yodofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}{metil)benzonitrilo;
- (70) 1-{1-[1,1-bis(4-clorofenil)etil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol;
- (71) 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-metilprop-1-en-1-il]azetidina;
- (72) 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-metilprop-1-en-1-il]-1-(difenilmetil)azetidina;
- 25 (73) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-metilprop-1-en-1-il]azetidin-1-il}{metil)benzonitrilo;
- (74) 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina;
- (75) 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{metil)benzonitrilo;
- 30 (76) 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{metil)benzonitrilo;
- (77) 3-((*R*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{metil)benzonitrilo;
- (78) (1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-metilpropan-2-ol;
- 35 (79) 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}{metil)benzonitrilo;

- (80) 3-((*R*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (81) 3-((*R*)-(4-clorofenil){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 5 (82) 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (83) 3-{3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil}benzonitrilo;
- (84) 3-{(*R*)-{3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil}benzonitrilo;
- 10 (85) 3-{(*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[4-(trifluorometil)fenil]metil}benzonitrilo;
- (86) 3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina;
- (87) 3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina;
- 15 (88) 3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-1-(difenilmetil)azetidina;
- (89) 3-((*R*)-(4-cloro-3-yodofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (90) 3-((4-cianofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 20 (91) 3-((*S*)-(4-cianofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (92) 3-((*R*)-(4-cianofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (93) 3-((*S*)-(4-cianofenil){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 25 (94) 3-((*R*)-(4-cianofenil){3-[(1*R*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (95) 4-((3-bromofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 30 (96) 3-{(*R*)-{3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[3-(metilsulfonil)fenil]metil}benzonitrilo;
- (97) 3-{(*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[3-(metilsulfonil)fenil]metil}benzonitrilo;
- (98) 2-cloro-5-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)piridina;
- 35

- (99) 1-((4-clorofenil)[3-(metilsulfonyl)fenil]metil)-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina;
- (100) 3-((6-cloropiridin-3-il){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 5 (101) 4-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)-2-metilpiridina;
- (102) 3-[3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il](4-fluorofenil)metil]benzonitrilo;
- (103) 5-cloro-2-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)piridina;
- 10 (104) 1-[(4-bromo-2-tienil)(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidina;
- (105) 5-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)tiofen-3-carbonitrilo;
- 15 (106) 3-[3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il](4-metilfenil)metil]benzonitrilo;
- (107) 1-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol;
- (108) 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidina;
- (109) 1-[bis(4-clorofenil)metil]-3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil]azetidina;
- 20 (110) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (111) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (112) 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 25 (113) 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- (114) 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- 30 (115) 3-[(R)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (116) 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-1-[3-(etiltio)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- 35 (117) 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(isopropiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;

- (118) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-{(*1S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (119) 3-[(*R*)-(4-clorofenil)(3-{(*1R*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- 5 (120) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-{(*1S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (121) 3-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-{(*1S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (122) 3-[(*S*)-{3-[(*1S*)-1-(3-azetidin-1-il-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo;
- 10 (123) 3-((*1S*)-1-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (124) 3-(1-{1-[(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 15 (125) 3-((*1R*)-1-{1-[(*R*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (126) 3-((*1R*)-1-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (127) 3-((*1S*)-1-{1-[(*R*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 20 (128) 3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo;
- (129) 3-{(*1S*)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo;
- (130) 3-{(*1R*)-1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorobenzonitrilo;
- (131) 3-(1-{1-[(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 25 (132) 3-((*1S*)-1-{1-[(*S*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (133) 3-((*1R*)-1-{1-[(*R*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 30 (134) 3-((*1S*)-1-{1-[(*R*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (135) 3-((*1R*)-1-{1-[(*S*)-(3-bromofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 35 (136) 3-(1-{1-[(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;

- (137) 3-((1*S*)-1-{1-[(*S*)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (138) 3-((1*RS*)-1-{1-[(*R*)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- 5 (139) 3-((1*R*)-1-{1-[(*S*)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (140) 3-((1*S*)-1-{1-[(*R*)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo;
- (141) (3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)amina
- 10 (142) 4-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-4*H*-1,2,4-triazol;
- (143) 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (144) 3-[(*R*)-(4-clorofenil)(3-{(1*R*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- 15 (145) 3-[(*SR*)-(4-clorofenil)(3-{(1*RS*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrilo;
- (146) 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metoxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo;
- 20 (147) dimetilcarbamato de (2*S*)-2-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletilo;
- (148) 3-[(*S*)-{3-[(1*S*)-2-(aliloxi)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]benzonitrilo; y
- (149) [(2*S*)-2-{1-[(*S*)-(4-clorofenil)(3-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-(3,5-difluorofenil)-1,1-dimetiletoxi]acetato de *tert*-butilo;
- 25

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

19. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

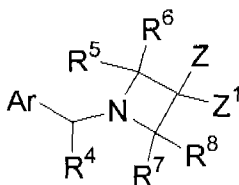
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 seleccionado de:

- 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo,
- 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol,
- 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo,
- 35 3-((*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo,

3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo,
 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo,
 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, y
 5-((4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)tiofen-3-carbonitrilo,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

21. Un compuesto de fórmula estructural I:



15

(I)

Donde:

Ar es seleccionado de:

20

- (1) fenilo, y
- (2) piridilo;

donde el fenilo y el piridilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes

R^C; R⁴ se selecciona de

25

- (1) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
- (2) alquenilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
- (3) alquinilo C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada,
- (4) cicloalquilo C₃₋₇,

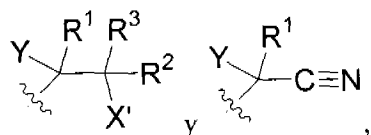
30

- (5) fenilo, y
- (6) heteroarilo;

en los que alquilo, alquenilo y alquinilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^b , y cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes R^c ;

5 R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de: hidrógeno, alquilo C 1-6, no sustituido o sustituido con R^b , y alquenilo C2-6, no sustituido o sustituido con R^b ;

Z se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, fluoro, metilo, y $-N(R^{11})(R^{12})$, y Z^1 se selecciona de :



X' se seleccionan independientemente de:

- (1) alquilo C1-6, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b ,
- (2) perfluoroalquilo C1-6,
- (3) alquenilo C2-6, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b ,
- (4) alquinilo C2-6, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b ,
- (5) ciano,
- (6) $-C(O)R^{10}$,
- (7) $-C(O)OR^{10}$,
- (8) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$,
- (9) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$,
- (10) $-NR^9C(O)R^{10}$,
- (11) $-NR^9C(O)OR^{10}$,
- (12) $-N(R^{11})(R^{12})$,
- (13) $-S(O)_nR^{10}$,
- (14) $-OR^{10}$,
- (15) $-OC(O)R^{10}$, y
- (16) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$;

Y se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) alquiloxi C1-3,
- (4) fluoro,

- (5) alquilo C₁₋₃,
- (6) trifluorometilo, y
- (7) -N(R¹¹)(R¹²);

R¹ se selecciona de:

- 5 (1) arilo,
 - (2) heteroarilo,
 - (3) cicloalquilo C₃₋₇, y
 - (4) cicloheteroalquilo,
- en los que arilo, heteroarilo, cicloalquilo y cicloheteroalquilo están no sustituidos o sustituidos con uno a tres sustituyentes R^c;
- 10

R² se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b,
- 15 (3) fluoro,
- (4) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada; y

R³ se selecciona de:

- (1) hidrógeno,
 - (2) alquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes R^b,
 - 20 (3) fluoro,
 - (4) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada;
- o R² y R³, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un grupo carbonilo, o un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros;
- 25 con la condición de que cuando X' es, -NR⁹C(O)R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, -N(R¹¹)(R¹²), o OR¹⁰, entonces R² y R³ no sean:

- (1) ambos hidrógeno, ni
- (2) formen un grupo carbonilo junto con el carbono al cual están unidos;

- R⁹ se selecciona de: hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y alqueno C₂₋₆, de cadena lineal o ramificada, no sustituidos o sustituidos con uno a tres átomos de halógeno;
- 30

R¹⁰ se selecciona de:

- (1) alquilo C₁₋₄, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a,
- (2) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes R^a,

- (3) arilalquilo C₁₋₄, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido en uno, dos o tres átomos de carbono con uno a tres sustituyentes R^a, y
- (4) -CF₃;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de:

- 5 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
- (3) alquenilo C₂₋₈, de cadena lineal o ramificada,
- (4) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
- 10 (5) cicloalquilo C₃₋₇, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
- (6) cicloalquil-alquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
- (7) cicloheteroalquilo,
- (8) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
- 15 (9) heteroarilo, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono o nitrógeno con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^a,
- (10) arilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,
- (11) heteroarilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada,

- 20 R¹¹ y R¹² junto con el(los) átomo(s) al(a los) que está(n) unido(s) forma(n) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y N-R⁹;

cada R^a se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) N(R^e)(R^f),
- 25 (3) carboxi,
- (4) alquilo C₁₋₄,
- (5) alcoxi C₁₋₄,
- (6) arilo,
- (7) arilalquilo C₁₋₄,
- 30 (8) hidroxí,
- (9) CF₃,
- (10) -OC(O)alquilo C₁₋₄, y
- (11) ariloxi,

en los que alquilo es de cadena lineal o ramificada;

- 35 cada R^b se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
 (2) $-OR^{10}$,
 (3) $-CF_3$,
 (4) arilo,
 5 (5) heteroarilo,
 (6) ciano,
 (7) $-C(O)R^{10}$,
 (8) $-C(O)OR^{10}$,
 (9) $-C(O)N(R^e)(R^f)$,
 10 (10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$,
 (11) $-NR^9C(O)R^{10}$,
 (12) $-NR^9C(O)OR^{10}$,
 (13) $-N(R^e)(R^f)$,
 (14) $-S(O)_nR^{10}$,
 15 (15) $-S(O)_2OR^{10}$,
 (16) $-OC(O)R^{10}$,
 (17) $-OC(O)N(R^e)(R^f)$, y
 (18) $-NO_2$,
 (19) cicloalquilo C₃₋₇, y
 20 (20) cicloheteroalquilo;
 en los que cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos
 con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de
 R^d ;

cada R^c se selecciona independientemente de:

- 25 (1) halógeno,
 (2) $-OR^{10}$,
 (3) $-CF_3$,
 (4) arilo,
 (5) heteroarilo,
 30 (6) ciano,
 (7) $-C(O)R^{10}$,
 (8) $-C(O)OR^{10}$,
 (9) $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$,
 (10) $-N(R^9)S(O)_nR^{10}$,
 35 (11) $-NR^9C(O)R^{10}$,
 (12) $-NR^9C(O)OR^{10}$,

- 5
- (13) $-N(R^{11})(R^{12})$,
 - (14) $-S(O)_nR^{10}$,
 - (15) $-S(O)_2OR^{10}$,
 - (16) $-OC(O)R^{10}$,
 - (17) $-OC(O)N(R^{11})(R^{12})$,
 - (18) $-NO_2$,
 - (19) cicloalquilo C₃₋₇,
 - (20) cicloheteroalquilo;
 - (21) alquilo C₁₋₆,
 - 10 (22) alqueno C₂₋₆,
 - (23) alquino C₂₋₆, y
 - (24) aril-alquilo C₁₋₆;

en los que alquilo, alqueno, alquino son de cadena lineal o ramificada; alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloheteroalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con uno a

- 15 cuatro sustituyentes seleccionados de un grupo seleccionado independientemente de R^d ,
cada R^d se selecciona independientemente de:

- (1) halógeno,
- (2) $-NR^{11}R^{12}$
- (3) alquilo C₁₋₄,
- 20 (4) alcoxi C₁₋₄,
- (5) arilo,
- (6) arilalquilo C₁₋₄,
- (7) hidroxilo,
- (8) CF_3 ,
- 25 (9) $-OCF_3$,
- (10) $-C(O)R^{10}$,
- (11) $-CO_2R^{10}$,
- (12) $-C(O)NR^{11}R^{12}$,
- (13) $-OC(O)$ alquilo C₁₋₄,
- 30 (14) $-NR^9C(O)R^{10}$,
- (15) $-OC(O)NR^{11}R^{12}$,
- (16) $-NR^9C(O)OR^{10}$,
- (17) $-NR^9C(O)NR^{11}R^{12}$,
- (18) $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, y
- 35 (19) ariloxi,

en los que alquilo es de cadena lineal o ramificada;

R^e y R^f se seleccionan cada uno independientemente de:

- (1) hidrógeno,
 - (2) alquilo C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con uno a tres
5 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquiloxi C₁₋₆,
 - (3) alquenilo C₂₋₈, de cadena lineal o ramificada,
 - (4) perfluoroalquilo C₁₋₆, de cadena lineal o ramificada,
 - (5) alquilcarbonil- C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido sobre un
10 átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquiloxi C₁₋₆,
 - (6) alquilcarboniloxi- C₁₋₈, de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido sobre un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquiloxi C₁₋₆,
 - (7) cicloalquilo C₃₋₇,
 - (8) cicloalquilo-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo es de cadena lineal o ramificada,
15 (9) cicloheteroalquilo,
 - (10) arilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarboniloxi,
 - (11) arilcarbonil-, no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con uno a tres
20 sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo, y metilcarboniloxi,
 - (12) arilcarboniloxi-, no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarboniloxi,
 - (13) heteroarilo, no sustituido o sustituido en un átomo de carbono con uno a tres
25 sustituyentes seleccionados de halógeno, amino, carboxi, metilo, metoxi, hidroxilo, trifluorometilo y metilcarboniloxi,
 - (14) arilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, y
 - (15) heteroarilalquilo C₁₋₆, en el que alquilo es de cadena lineal o ramificada, o
- 30 R^e y R^f junto con el(los) átomo(s) al(a los) que está(n) unido(s) forma(n) un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y N-R⁹;

n se selecciona de 0, 1, y 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

484
45

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-123378

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **565** DE

FECHA **30 DE JUNIO DE 2006** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **28 DE SEPTIEMBRE DE 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO X

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
7 septembre 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/64632 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 205/04, 205/06,

403/10, 403/04, 409/14, 403/14, 409/06, 401/12, 409/12,
401/06, 403/06, A61K 31/397, A61P 25/00Igny (FR). MYERS, Michael; 3, allée du Pricuré, F-78860
Saint Nom la Bretèche (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/00600

(22) Date de dépôt international : 1 mars 2001 (01.03.2001)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

00/02775

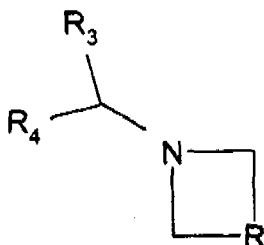
3 mars 2000 (03.03.2000)

FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20. av-
enue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).(74) Mandataire : MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A.,
Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165
Antony Cedex (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(72) Inventeurs: ACHARD, Daniel; 26, rue Adrien Tessier,
F-94320 Thiais (FR). BOUCHARD, Hervé; 7, allée de la
Prévôté, F-94320 Thiais (FR). BOUQUEREL, Jean; 40,
rue de l'Emancipation, F 93700 Drancy (FR). FILOCHE,
Bruno; 9, avenue de Ceinture, F-94000 Créteil (FR).
GRISONI, Serge; 17, rue Babeuf, F-94600 Choisy le Roi
(FR). HITTINGER, Augustin; 11, rue Galliéni, F-91430

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.(54) Title: AZETIDINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAIN-
ING SAME(54) Titre : DERIVES D'AZETIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTI-
NANT

(I)

(57) Abstract: The invention concerns a compound of formula (I) wherein R repre-
sents a CR₁R₂ radical, C=C(R₅)SO₂R₆ or C=C(R₇)SO₂alk, their preparation and phar-
maceutical compositions containing them.(57) Abrégé : Composé de formule (I) dans laquelle R représente un radical CR₁R₂,
C=C(R₅)SO₂R₆ ou C=C(R₇)SO₂alk, leur préparation et les compositions pharmaceu-
tiques les contenant.

alk représente un radical alkyle ou alkylène,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₂₂R₂₃, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, 5 alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, -alk-NR₂₄R₂₅, -NR₂₄R₂₅, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO₂NH₂,

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

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, sauf mention contraire, les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy 15 sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone.

Parmi les radicaux alkyle on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle, tert-butyle, pentyle, hexyle. Parmi 20 les radicaux alcoxy on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy.

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

Les radicaux hétérocycloalkyle sont des radicaux cycloalkyle dont au moins 25 un des atomes de carbone est remplacé par un hétéroatome choisi parmi

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
5 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
10 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 (opioïdes, barbituriques, cannabis, cocaïne, amphétamine, phencyclide, hallucinogènes, benzodiazépines par exemple), comme
15 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
20 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 :

25 EXEMPLE A

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

208

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
5	- 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
 10 produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
15	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de	
20	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
-------------------------------	-------

- 5
- 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 - Un composé de formule



dans laquelle

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

soit R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un radical

$-C(R_8)(R_9)(R_{10})$, $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$, $-CO-NR_{13}R_{14}$, $-CH_2-CO-NR_{13}R_{14}$,

$-CH_2-CO-R_6$, $-CO-R_6$, $-CO-cycloalkyle$, $-SO-R_6$, $-SO_2-R_6$, $-C(OH)(R_{12})(R_6)$,

$-C(OH)(R_6)(alkyle)$, $-C(=NOalk)R_6$, $-C(=NO-CH_2-CH=CH_2)R_6$,

10 $-CH_2-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH_2-C(=NOalk)R_6$, $-CH(R_6)NR_{31}R_{32}$, $-CH(R_6)NHSO_2alk$,

$-CH(R_6)NHCONHalk$ ou $-CH(R_6)NHCOalk$,

soit R_1 représente un radical alkyle, $NH-R_{15}$, cyano, $-S-alk-NR_{16}R_{17}$,

$-CH_2-NR_{18}R_{19}$, ou $-NR_{20}R_{21}$ et R_2 représente un radical $-C(R_8)(R_{11})(R_{12})$,

R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent soit un radical alkyle ou

15 cycloalkyle, soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle,

ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs

halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

$-CO-alk$, cyano, $-COOH$, $-COOalk$, $-CONR_{22}R_{23}$, $-CO-NH-NR_{24}R_{25}$,

alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle,

20 alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle ou $-alk-NR_{24}R_{25}$; soit un

hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle,

491
491

benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, imidazolyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou
5 substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, -CONR₂₂R₂₃, -alk-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, alkylsulfonylalkyle ou hydroxyalkyle,

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

10 R₆ représente un radical Ar ou Het,

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

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

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

R₁₀ représente un radical Ar ou Het,

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

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

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

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

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

R₁₆ et R₁₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote

auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique insaturé ou saturé, ayant 3 à 10 chaînons et contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n est égal à 1, 2 ou 3,

15 R₂₉ et R₃₀, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₂₉ et R₃₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou
20 plusieurs radicaux alkyle,

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

25 alk représente un radical alkyle ou alkylène,

Ar représente un radical phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, cyano, -COOH, -COOalk, -CONR₂₂R₂₃, -CO-NH-NR₂₄R₂₅, alkylsulfanyle, alkylsulfinyle, alkylsulfonyle, alkylsulfanylalkyle, alkylsulfinylalkyle, 5 alkylsulfonylalkyle, hydroxyalkyle, -alk-NR₂₄R₂₅, -NR₂₄R₂₅, alkylthioalkyle, formyle, hydroxy, CF₃, OCF₃, Het, -O-alk-NH-cycloalkyle ou SO₂NH₂,

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

les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalkyle contiennent 3 à 10 atomes de carbone et les radicaux 15 hétérocycloalkyle et hétérocyclényle contiennent 3 à 10 atomes de carbone, leurs isomères optiques et leurs sels avec un acide minéral ou organique.

2 - Un composé selon la revendication 1 pour lequel Het est choisi parmi benzofuryle, benzothiazolye, benzothiényle, benzoxazolye, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, indolinye, indolye, 20 isochromannyle, isoquinolye, pipéridyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrimidinyle, quinolye, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolye, 1,2,3,4-tétrahydroquinolye, thiazolye, thiényle.

3 - Un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel lorsque R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un 25 hétérocycle mono ou bicyclique, saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons celui-ci est un cycle azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, thiamorpholinyle ou pipérazinyle.

495
A-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	05-123378
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	14 2712

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/US2004/018348
Fecha de Presentación Internal.	Junio 09 de 2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

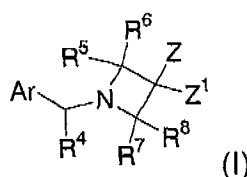
- | | | | |
|------|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 1.1. | Descripción: | Folios: 106 a 261 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios: 302 a 457 | modificado |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: 262 a 281 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios: 458 a 483 | modificado |
| 1.3. | Prioridad: | US 60/477,850 del 11 de Junio de 2003 | |

2. Objeto de la invención

- Título: "DERIVADOS DE 3-ALQUIL Y 3 ALQUENILAZETIDINA SUSTITUIDOS "

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

- Reivindicaciones 1 a 18 y 20 a 21: Compuesto de fórmula estructural (I):



- Reivindicación 19: Una composición farmacéutica

El problema planteado en la presente solicitud es proporcionar nuevos compuestos antagonistas y/o agonistas inversos del receptor cannabinoide-1; siendo útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por éstos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona Un Compuesto de fórmula (I) y su composición farmacéutica.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: A61K 31/397

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La Reivindicación 1 no es concisa, porque los radicales tienen muchos significados y sustituciones; y si, amplían el número de compuestos posibles reclamados bajo las características esenciales del compuesto de fórmula estructural (I).
- La Reivindicación 21 debería hacerse dependiente de la reivindicación 1, porque su caracterización se encuentra dentro del alcance de la misma.
- En las Reivindicaciones 1, 3, 4 y 21: debe precisarse con exactitud los nombres químicos de "Ar".

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el alcance de su invención.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Junio 11 de 2003

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 01/64632	AZETIDINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME	Septiembre 07 de 2001

Que D1 en las páginas en el cuadro mencionadas tanto para el compuesto de fórmula estructural (I) y su composición farmacéutica, ya encierra compuestos reclamados en la solicitud, tal como se expone en el cuadro comparativo. En consecuencia, dichos compuestos reclamados y las composiciones farmacéuticas que los contienen, se encuentran ya cubiertos por el alcance de D1 y no son nuevos.

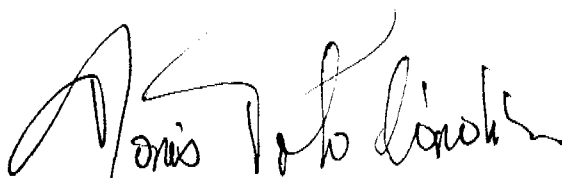
6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/64632	1 a 21	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

06/11/2000

CONCEPTO TÉCNICO No. 301

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202080